

THÈSES

présentées à

LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE BESANÇON

pour obtenir le

GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

JULIEN BARRY

Docteur en Médecine

Agrégé d'Histologie et Embryologie

Professeur à l'Ecole Nationale de Médecine de Besançon



1^{re} THÈSE :

**Recherches Morphologiques et expérimentales sur la Glande
Diencephalique et l'Appareil Hypothalamo-Hypophysaire**

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté

**La Structure fine de la Cellule animale au Microscope
Electronique**

(Travail du Laboratoire de Zoologie de la Faculté des Sciences et du Laboratoire d'Histologie
de l'Ecole Nationale de Médecine)

soutenues le 19 Décembre 1959, devant la Commission d'Examen :

MM. JULLIEN, *Président.*

PERROT, *Assesseur.*

STUTINSKY, *Assesseur.*

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG

THÈSES

présentées à

LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE BESANÇON

pour obtenir le

GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

JULIEN BARRY

Docteur en Médecine

Agrégé d'Histologie et Embryologie

Professeur à l'Ecole Nationale de Médecine de Besançon



1^{re} THÈSE :

**Recherches Morphologiques et expérimentales sur la Glande
Diencephalique et l'Appareil Hypothalamo-Hypophysaire**

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté

**La Structure fine de la Cellule animale au Microscope
Electronique**

(Travail du Laboratoire de Zoologie de la Faculté des Sciences et du Laboratoire d'Histologie
de l'Ecole Nationale de Médecine)

soutenues le 19 Décembre 1959, devant la Commission d'Examen :

MM. JULLIEN, *Président.*

PERROT, *Assesseur.*

STUTINSKY, *Assesseur.*

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG

Au Professeur Remy COLLIN

In memoriam



AVANT-PROPOS

Nous nous sommes proposés deux buts en rédigeant ce travail. Présenter une mise au point des principales questions liées à l'étude de la voie neuro-sécrétoire hypothalamo-neurohypophysaire chez les Vertébrés, questions que leurs difficultés intrinsèques et la dispersion des publications qui leur sont réservées rend malaisément accessibles aux non-spécialistes.

Faire un exposé d'ensemble des recherches que nous poursuivons depuis plusieurs années sur la neurosécrétion diencephalique. Ces recherches ont porté sur un matériel quantitativement assez fourni (plus de 260 spécimens individuels) et qualitativement assez divers, comprenant des Poissons (Tanches, Carpes), des Batraciens (Crapauds, Grenouilles, Tritons), des Reptiles (Lézards, Tortues), des Oiseaux (Pigeons, Becs de Corail) et, surtout, des Mammifères (Grands et Petits Rhinolophes, Taupes, Musaraignes, Hérissons, Lérots, Chats, Hamsters, Souris blanches, Rats blancs, Campagnols, Cobayes, Lapins). Entreprises du seul point de vue morphologique comparé ces recherches nous ont inévitablement conduit à nous poser divers problèmes d'ordre histophysiologique et physiologique dont nous n'avons, pour l'instant, que commencé l'étude.

INTRODUCTION

D'ERASISTRATE qui, dès le III^e siècle avant Jésus-Christ, enseignait à l'Ecole de Smyrne que les nerfs sont creux et que leur cavité centrale est parcourue par un fluide hypothétique, à DESCARTES (qui accepte sans modifications majeures cette hypothèse fantaisiste) et SWEDENBORGH qui, deux siècles après VÉSALE (1555) reprend la vieille conception d'une humeur d'origine cérébrale collectée et cédée ensuite au sang veineux jugulaire, il serait loisible, sans trop d'artifice, d'esquisser les premiers chemins de la notion d'une sécrétion nerveuse.

On serait dès lors fondé à s'étonner de la résistance prolongée que le biologistes modernes ont opposé, un quart de siècle durant, au concept de « neurosécrétion » qui ne fait, dans une certaine mesure, que démarquer une conception si vénérable.

On omettrait toutefois, ce faisant, deux données essentielles; d'une part que l'hypothèse antique d'une sécrétion nerveuse ne reposait sur aucune observation positive et se traduisait par une imagerie hautement fantaisiste, d'autre part que tout le développement de la neurohistologie et de la neurophysiologie modernes a été basé sur la considération presque exclusive des seules propriétés d'excitabilité et, surtout, de conductibilité des cellules nerveuses, associée à celle de la stabilité structurale et de la permanence apparentes de ces éléments, que BIZZOZERO classait dans la catégorie des « cellules pérennes ».

Quoiqu'il en soit d'ailleurs de ces faits, ce n'est qu'à une époque relativement récente que la notion d'une activité de type glandulaire de certaines cellules nerveuses s'est progressivement dégagée, à partir d'abord d'observations purement morphologiques et d'interprétation discutable.

DAHLGREN (1914) et SPEIDEL (1919, 1922) semblent avoir été en effet les premiers à décrire des cellules nerveuses de morphologie glandulaire dans la moitié caudale de la moelle de divers Poissons Sélaciens (*Raja*) ou Holostéens (*Lepisosteus osseus*) et, à un degré moindre, chez *Paralichthys dentatus*.

Toutefois DAHLGREN considérait les éléments qu'il avait observés chez *Raja* comme représentant les centres moteurs de l'organe électrique et SPEIDEL (s'il eut le mérite de reconnaître le caractère véritablement glandulaire de ces cellules et d'entreprendre des recherches en vue de préciser leur signification) cessa ses travaux après quelques années, sans avoir abouti à des conclusions fermes, et surtout, sans avoir saisi la portée générale des observations qu'il venait de faire. Par contre, dans une première série de recherches poursuivies de 1928 à 1945 E. SCHARER eut, à la fois, la chance d'étudier du point de vue comparé la région neurosécrétoire « clef » des Vertébrés, le diencéphale (en commençant par les Vertébrés inférieurs, Poissons et Amphibiens, chez lesquels les faits morphologiques sont plus particulièrement nets) et le mérite de saisir la très grande signification prospective de ses observations qu'il défendit, presque seul contre la majorité des auteurs, pendant plus de vingt ans.

Ses recherches commencées chez le Poisson *Phoxinus laevis* (1928) puis continuées chez divers Téléostéens (1930, 1932, etc...), Amphibiens (1933), Reptiles (1933) et

Mammifères (E. SCHARRER 1933; GAUPP et SCHARRER 1935) Homme compris (E. SCHARRER et GAUPP 1933; E. SCHARRER 1933; 1936, GAUPP et SCHARRER 1935; GAUPP 1935; PETERS 1935 etc...) devaient le conduire progressivement à la notion de l'existence, chez les divers Vertébrés, d'une véritable glande diencéphalique (« Zwischenhirndrüse ») formée par l'ensemble des formations « neurosécrétoires » (ou neuroglandulaires) présentes au niveau de l'hypothalamus.

Nous verrons, au cours des pages suivantes, comment l'étude de la neurosécrétion diencéphalique chez les Vertébrés, d'abord liée (sinon exclusivement du moins principalement) au problème de l'origine des hormones « post-hypophysaires », s'est peu à peu étendue à celui du contrôle hypothalamique des activités du lobe antérieur de l'hypophyse pour finalement déborder encore ce dernier cadre, ainsi que nous l'exposerons plus loin.

Nous envisagerons successivement, dans ce travail :

- La voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire
- L'hydrencéphalocrinie de substances neuro- et gliosécrétoires.
- Les formations neurosécrétoires de la région du tuber et de l'hypothamus latéral.

Nous laisserons par contre de côté les divers problèmes liés à l'étude de l'axe hypothalamo-préhypophysaire, problèmes dont l'examen impliquerait des développements sortant du cadre de ce travail.

PREMIERE PARTIE

LA VOIE NEUROSECRETOIRE HYPOTHALAMO-NEUROHYPOPHYSAIRE

ANATOMIE DE L'APPAREIL HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

L'étude de la neurosécrétion diencephalique chez les Vertébrés et celle de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire étant étroitement liées aux problèmes posés par la physiologie de l'appareil hypophysaire, nous rappellerons tout d'abord brièvement quelques données concernant l'anatomie de ce dernier. Nous utiliserons la terminologie retenue par la Commission Internationale de Nomenclature anatomique (1935), adoptée par RIOCH et al. (1940) et reprise par BENOIT et ASSENMACHER (1955), nous réservant d'y ajouter certains synonymes ou compléments empruntés à la classification de SPATZ.

DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS

L'appareil hypophysaire ou « hypophyse » au sens large est formé par la juxtaposition de deux organes distincts par leur origine, leur texture et leurs fonctions.

— l'adénohypophyse (syn. lobe glandulaire, oro-hypophyse pars buccalis) glande d'origine épiblastique stomodaeale.

— la neurohypophyse (syn. hypophyse au sens strict, pars nervosa, pars neuralis), formation neuronévroglique d'origine neurectoblastique, issue d'une évagination du plancher diencephalique.

Remarquons ici que l'usage a imposé à l'appareil « adéno-neurohypophysaire » une dénomination (hypophyse) qui, en toute rigueur, ne devrait s'appliquer qu'à la pars neuralis, laquelle est la physe (c'est-à-dire l'excroissance) ventrale du cerveau intermédiaire, comme « l'épiphyse » en est la physe dorsale. La sagesse, toutefois, est de s'en tenir à l'usage puisqu'il ne comporte aucune ambiguïté et dispense de faire appel à des néologismes comme celui de « synolo-

hypophyse » ou à des expressions composées comme celles d' « adénoneurohypophyse » ou d'appareil « pituito-hypophysaire » ou « pituito-neurohypophysaire ».

Le terme de pituitaire, assez fréquemment employé par divers auteurs, nous semble devoir être abandonné car il est extrêmement ambigu. Chez les auteurs de langue anglaise, en effet, l'expression « pituitary » désigne souvent l'hypophyse au sens large, tandis que chez les auteurs de langue française l'expression « pituitaire » désigne spécialement l'adénohypophyse.

RAPPEL MORPHOLOGIQUE ET COMPARÉ

Nous prendrons comme type de référence l'hypophyse des Mammifères.

La neurohypophyse, dont la nature nerveuse est connue depuis LUSCHKA (1860), qui la désigna comme « Nervendrüse » (glande nerveuse), y offre à considérer trois parties :

1) Un lobe nerveux (syn. processus infundibulaire ou lobus infundibularis, ou pars distalis neurohypophyseos de SPATZ), portion distale renflée en relation avec la pars intermedia adénohypophysaire. Le terme de « lobe postérieur » parfois utilisé pour désigner le lobe nerveux prête à discussion car de nombreux auteurs désignent sous ce nom l'ensemble « processus infundibulaire + pars intermedia » (cf. ci-après).

2) Une tige infundibulaire ou pédoncule infundibulaire (« stem » des auteurs américains), rattachant le lobe nerveux à l'éminence médiane ou infundibulum au sens strict.

3) L'Éminence médiane (syn. éminence médiane du tuber cinereum, eminencia media, éminence sacculaire de RETZIUS, bulbe infundibulaire ou infundibulum au sens strict), portion renflée qui rattache la tige infundibulaire à la base du cerveau et dont la limite supérieure est indiquée approximativement par le sillon infundibulaire ou sulcus infundibularis. Lorsque ce dernier fait défaut on peut considérer (SPATZ 1958) que c'est le pourtour de la pars infundibularis adénophyseos (« pars tuberalis » des auteurs) qui marque la limite de la neurohypophyse au sens strict et de l'hypothalamus. Morphologiquement d'ailleurs on peut tout aussi bien faire commencer l'éminence médiane là où s'arrête la limitans gliae (glia externa) du plancher diencéphalique et où commence la pars tuberalis; elle correspond également à une zone de perméabilité capillaire accrue aux colorants vitaux (CAPPEL 1929; WISLOCKI et KING 1936), ses cellules névrogliales paraissant différentes de celles de l'hypothalamus environnant (WEAVER et BUCY 1940) et son angioarchitectonie ayant des caractères très particuliers que nous examinerons plus loin.

La limite entre éminence médiane et pédoncule infundibulaire est beaucoup moins nette que celle entre éminence médiane et hypothalamus proprement dit mais peu généralement être assignée de façon relativement précise, encore que certains (cf. ci-après) réunissent parfois ces deux parties de la neurohypophyse sous une dénomination commune.

La définition précédente de l'éminence médiane, habituellement adoptée, conduit à distinguer dans la tuber cinereum, ou tubercule cendré, une région haute (appartenant à l'hypothalamus) et une région basse (l'éminence médiane, appartenant à la neurohypophyse), séparées par la sulcus infundibularis.

Certains auteurs cependant considèrent que la tige infundibulaire (au sens strict

défini ci-dessus) appartient également au tuber, tandis que d'autres limitent celui-ci à sa partie haute, située au-dessus du sulcus infundibularis.

Quelques auteurs d'autre part, dont Spatz, incorporent l'éminence médiane à la tige infundibulaire dont elle constituerait la partie haute et désignent comme infundibulum (au sens large; allemand « Trichter ») l'ensemble « éminence médiane + tige infundibulaire (au sens strict) » (synonymes : « pars proximalis neurohypophyseos » ou tige infundibulaire, au sens large).

On désigne enfin sous le nom de recessus infundibulaire (recessus infundibuli) l'extrémité inférieure de la cavité infundibulaire qui prolonge vers le bas la cavité ventriculaire diencéphalique. Sa position varie selon les espèces et selon l'âge : chez l'homme adulte par ex., il s'arrête assez tôt en sorte que la tige est pleine; alors que dans d'autres espèces, chez le Chat par., il se prolonge très loin à l'intérieur du lobe nerveux.

Comme la neurohypophyse, l'adénohypophyse des Mammifères offre à considérer typiquement trois parties, relativement bien individualisées du double point de vue topographique et des caractères cytologiques :

1) un lobe antérieur (syn. pars distalis, pars anterior, pars distalis adeno-hypophyseos, lobe principal, préhypophyse, anté-hypophyse), chromophile et formant la masse principale de la pars distalis;

2) un lobe intermédiaire (syn. pars intermedia, lobe chromophobe, pars intermedia adeno-hypophyseos, lobe juxta-nerveux), issu de la paroi postérieure de l'ébauche adénohypophysaire et étroitement accolé à la neurohypophyse;

3) un lobe infundibulo-tubéral (syn. pars tuberalis de TILNEY; lobus bifurcatus de BOLK; pars proximalis adeno-hypophyseos ou pars infundibularis adeno-hypophyseos de SPATZ et son école; allemand : « Trichterbelag » ou « Trichterlappen »), en relation avec la tige infundibulaire et le tuber cinereum dont il peut recouvrir plus ou moins complètement la partie basse.

La pars tuberalis (terme critiqué par Spatz qui, en fonction de sa nomenclature, lui préfère ceux de pars infundibularis ou proximalis adeno-hypophyseos) se développe à partir de deux cordons cellulaires issus de la pars anterior, cordons qui fusionnent vers l'avant et cheminent à la rencontre l'un de l'autre vers l'arrière (le plus souvent sans se rejoindre complètement) et entourent l'infundibulum à la façon d'un « col romain », rappelant le faux-col, ouvert en arrière, que portent certains ecclésiastiques.

On donne le nom de fente hypophysaire à l'espace qui, dans la plupart des espèces, persiste entre pars anterior et pars intermedia et représente le vestige de la cavité centrale de l'ébauche adénohypophysaire issue de la poche de Rathke.

La division de l'adénohypophyse en trois parties est valable pour les Mammifères jeunes et pour beaucoup d'adultes. Toutefois la pars intermedia fait défaut chez certains Mammifères (Cétacés) dont le lobe antérieur est séparé de la neurohypophyse par une lame fibreuse au niveau de laquelle se rejoignent la dure-mère et la capsule du lobe antérieur (WISLOCKI et GEILING; GRAF 1943; HANSTRÖM 1944). Chez certains Edentés tels que le Pangolin (dépourvu de pars tuberalis) et le Tatou, on observe une disposition analogue (HERLANT 1958) de même que chez les Eléphantidés (HANSTRÖM 1952). Chez l'homme, à partir de la vingtième année, la pars intermedia est envahie progressivement par des éléments venus de la Pars anterior, après oblitération et disparition de la fente hypophysaire, d'où la formation de vésicules polymorphes à contenu colloïde qui lui donnent un aspect particulier, lui ayant valu le nom de zone cystiforme. Chez certains Singes enfin (*Cercopithecus*) la pars intermedia est dédoublée postérieurement (HANSTRÖM, 1952).

Sous le nom de tige hypophysaire ou pédoncule hypophysaire (« Stalk » des Anglo-Saxons; « Hypophysenstiel » des Allemands) on désigne généralement l'ensemble formé par l'infundibulum au sens large (i.e. « tige infundibulaire + éminence médiane ») et la pars tuberalis enveloppante.

On peut lui décrire (SAWYER 1958) un bras antérieur (se raccordant à l'aire post-optique), et un bras postérieur (se raccordant à la partie postérieure du tuber stricto sensu).

Nous signalerons en terminant que la selle turcique, creusée dans le sphénoïde et à l'intérieur de laquelle est incluse la majeure partie de l'hypophyse, est tapissée par la dure-mère dont un repli forme la tente de l'hypophyse, perforée par la tige hypophysaire.

On peut donc distinguer une hypophyse extra sellaïre (ou hypophyse proximale) correspondant schématiquement à la tige hypophysaire (éminence médiane + tige infundibulaire au sens strict + pars infundibularis adeno-hypophyseos) et une hypophyse intra sellaïre (ou hypophyse distale) correspondant schématiquement à l'ensemble « lobe antérieur + lobe intermédiaire (dans la majorité des cas) + lobe nerveux ».

On peut considérer, semble-t-il, que l'hypophyse intra-sellaïre est incluse dans la leptoméninge au même titre que l'hypophyse extra sellaïre et qu'il existe une communication, par l'orifice de la tente hypophysaire entre les espaces sous arachnoïdiens de la base du cerveau et les espaces sous arachnoïdiens péri-hypophysaires de la selle turcique.

Nous signalerons en terminant que le terme post-hypophyse (certains auteurs prennent le terme « lobe postérieur », allemand « Hinterlappen », comme synonyme) désigne en réalité l'ensemble « lobe nerveux + lobe intermédiaire ». Cet usage vient de ce que les industriels pharmaciens appellent ainsi la partie de l'hypophyse prélevée chez les animaux d'abattoirs (le bœuf par ex.) par séparation du lobe antérieur au niveau de la fente hypophysaire persistante, le fragment antérieur servant à la préparation des principes dits « préhypophysaires » et le fragment postérieur à celle des principes dits « post-hypophysaires » (lesquels sont en réalité contenus dans le lobe nerveux).

Ces quelques points étant précisés, nous rappellerons brièvement les caractères particuliers de l'hypophyse dans les divers groupes de vertébrés amammaliens.

Chez les Oiseaux la pars intermedia est absente, le lobe glandulaire et le lobe nerveux étant séparés par une couche de tissu conjonctif qui joue peut-être un certain rôle de barrière. Par contre la pars tuberalis, très étendue peut, dans certains cas, recouvrir une partie de la face inférieure du chiasma optique (lequel présente un développement considérable qui modifie l'aspect extérieur du diencephale). Selon WINS-TRANQ (1951) on peut lui reconnaître généralement trois zones : la pars tuberalis proprement dite (appliquée contre l'éminence médiane), la zone portale de la pars tuberalis (formant parfois des cordons tubéraux) qui accompagne les vaisseaux dont nous parlerons plus loin; enfin la pars tuberalis interna, zone d'implantation chromophile de la pars tuberalis au lobe antérieur (dans lequel on peut souvent distinguer un segment céphalique et un segment caudal).

Chez les Reptiles l'appareil hypophysaire présente des variations notables selon les groupes, depuis des formes primitives dans lesquelles le lobe nerveux se distingue peu ou mal de l'infundibulum, avec ébauche d'un recessus infundibulaire, jusqu'à des formes dans lesquelles sa disposition rappelle celle des Vertébrés supérieurs avec recessus infundibulaire bien marqué et apparition de vaisseaux spéciaux dans la zone infundibulaire

externe (chez la tortue par ex.). Chez les Lacertiliens (*L. viridis* et *L. muralis*) la pars tuberalis forme deux petits groupes cellulaires inclus dans la profondeur du tissu nerveux infundibulaire (SZENTAGOTHAÏ et ZSEKELY 1958).

Chez les *Batraciens anoures* la pars tuberalis est représentée par deux petits îlots cellulaires isolés appendus à la face ventrale de l'infundibulum et ce dernier présente une ébauche de la division en deux zones (externe et interne) qui se retrouve chez les Vertébrés supérieurs, avec l'esquisse d'un système vasculaire porte, non encore pourvu des « vaisseaux péciaux » caractéristiques des Mammifères, qui n'apparaissent que chez certains Reptiles. Le lobe antérieur y occupe par ailleurs (comme chez les Urodèles) une position postéro-ventrale par rapport au lobe nerveux. Chez les *Batraciens Urodèles*, on observe une disposition encore plus élémentaire, sans recessus infundibulaire (avec un simple « saccus hypophyseus ») un infundibulum indivis et une pars tuberalis représentée par deux îlots épithéliaux reliés chacun à la pars distalis par un petit tractus cellulaire.

Chez les Poissons *Dipneustes* l'hypophyse rappelle celle des Urodèles (DE BEER 1926; KERR 1933; GRIFFITHS 1938; DAWSON 1940, etc...). C'est ainsi que chez le Protoptère l'hypophyse évoque fortement celle de la Salamandre type *Necturus* (WINGSTRAND 1956), la partie antérieure de l'adénohypophyse différenciant notamment une pars tuberalis rudimentaire pénétrée par des vaisseaux portes, le lobe nerveux et le lobe intermédiaire, interdigités, présentant une texture tubulaire.

Chez les Poissons téléostéens ainsi que dans certaines formes soi-disant plus primitives, (*Polypterus*, *Amia*, *Acipenser*, *Lepidosteus*) la neurohypophyse occupe une position centrale et présente une série d'évaginations, interdigitées avec une adénohypophyse enveloppante dont les subdivisions (lobe céphalique, lobe caudal, lobe intermédiaire, etc...) sont diversement interprétées selon les auteurs et diversement homologuées aux subdivisions de l'adénohypophyse des Mammifères. Selon les rapports de la neurohypophyse et du plancher diencéphalique on peut, chez les Téléostéens, comme l'ont montré BRETSCHNEIDER et PELSMA (1947) distinguer des hypophyses de type platybasilaire ou ouvert (*Xilophorus*, *Salmo*, *Anguilla*) dans lesquelles la cavité du 3^e ventricule, ouverte vers le bas, entre largement en contact avec la neurohypophyse, par opposition aux glandes de type pédonculaire ou fermé (*Phoxinus laevis* par ex.) dans lesquelles la neurohypophyse est réunie au diencéphale par un pédoncule étroit exceptionnellement creusé par un court recessus infundibulaire (ex. *Acipenser*).

Parmi les Téléostéens, certains *Lophobranches* (Hippocampes) se distinguent par une disposition périphérique de la pars nervosa, accolée à la face postéro-dorsale de l'adénohypophyse (subdivisée en pro-et méta-adénohypophyse) et par une véritable invagination intra-hypothalamique de l'appareil hypophysaire (CHARIPPER 1937; VIVIEN 1938; DA LAGE 1958). Chez les Poissons *Sélaciens* le lobe antérieur a l'aspect d'une glande acineuse, la fente hypophysaire est très développée et le lobe nerveux rudimentaire (notamment chez les Elasmobranches) affecte l'aspect de fascicules nerveux disséminés entre les cellules de la pars intermédia (E. SCHARRER 1952; E. B. SCHARRER 1954). L'intrication des éléments nerveux et intermédiaires est d'ailleurs telle qu'on peut parler d'une véritable masse (ou lobe) « neuro-intermédiaire ».

INNERVATION DE L'HYPOPHYSE

Nous envisagerons succinctement dans ce paragraphe l'innervation hypophysaire d'origine végétative périphérique et l'innervation hypophysaire d'origine hypothalamique (ou végétative centrale). Cette dernière sera étudiée de façon globale, sans références détaillées aux problèmes soulevés par l'innervation adénohypophysaire d'origine hypothalamique, problèmes dont nous ne traiterons pas ici.

INNERVATION VÉGÉTATIVE D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE. — Exclusivement (ou à très forte prédominance) orthosympathique, elle est connue surtout du lobe antérieur et discutée en ce qui concerne les lobes infundibulo-tubéral, intermédiaire et neurohypophysaire.

a) *Innervation orthosympathique* : Les fibres post-ganglionnaires ortho S innervant l'appareil hypophysaire proviennent de neurones dont les corps cellulaires sont situés dans le ganglion sympathique cervical supérieur et sont articulés avec des fibres préganglionnaires issues de neurones centro-connecteurs à siège médullaire cervical. Ces fibres post-ganglionnaires prennent part à la constitution du nerf carotidien, du plexus carotidien, enfin du plexus caveux qui entoure la carotide dans sa traversée du sinus caveux. Les rameaux issus du plexus caveux ont pu être suivis par les anciens anatomistes, notamment Henle, jusqu'à la pars anterior mais, malgré de nombreuses études, leur distribution et leur signification demeurent discutées. Il semble cependant que l'on puisse admettre que la plupart des fibres ortho S destinées à l'appareil hypophysaire se terminent dans la pars anterior, soit au niveau des vaisseaux (fibro vaso-motrices) soit au niveau des cellules glandulaires (fibres sécrétoires : GEMELLI; TELLO; VASQUEZ-LOPEZ 1949; HAGEN 1950-54; METUZALS 1956).

b) *Innervation parasympathique* : On a signalé, exceptionnellement, des fibres para S à destination adénohypophysaire, en provenance du ganglion vidien et des nefs pétreux (HINSEY et MARKEE 1953; ZACHARIAS 1941).

INNERVATION VÉGÉTATIVE D'ORIGINE HYPOTHALAMIQUE. — L'hypothalamus est relié à l'appareil hypophysaire par un ensemble de fibres nerveuses amyéliniques, observées pour la première fois par KRAUSE (1876) et formant le tractus hypothalamo-hypophysaire (THH), étudié par CAJAL (1894) chez le rat. PINES (1925), GREVING (1925, 1926) et STENGEL (1926) montrèrent ultérieurement que certaines de ses fibres proviennent des noyaux supra-optiques (NSO) et constituent le tractus supra-optico-hypophysaire (GREVING 1928) ou fasciculus hypophyseus (PINES 1925). Peu de temps après GREVING (1928) constata qu'une autre partie des fibres du THH provient des noyaux paraventriculaires (NPV) et se dirige latéro-ventralement vers les NSO en formant le tractus paraventricularis cinereus, observation confirmée quelques années plus tard par ROUSSY et MOSINGER (1933, 1934, 1935).

LARUELLE (1934) fut ensuite conduit à distinguer dans le tractus paraventriculo-hypophysaire deux systèmes de fibres, le premier situé latéralement (qui correspond au tractus paraventriculo-cinereus de GREVING) le second situé médialement et aboutissant au TSOH dans la région de l'éminence médiane et de l'infundibulum. Ce dernier système est analogue à celui décrit par LAQUEUR (1954) chez le Chien.

Les travaux de divers auteurs (LARUELLE 1934; ROUSSY et MOSINGER 1934; FISCHER, INGRAM et RANSON 1951-52 etc...) montrèrent enfin qu'une partie des fibres du THH (formant le tractus tubéro-hypophysaire) provient des noyaux hypothalamiques ventro-médians (nucleus principalis tuberis de CAJAL 1911; nucleus hypothalamicus ventro-medialis des Anglo-Saxons); des noyaux propres (noyaux latéro-basaux) du tuber (faisceau tubéro-basal hypophysaire de LARUELLE; f. infundibulo-hypophysaire de ROUSSY et MOSINGER); des noyaux de la substance grise centrale (périvericulaire); du faisceau médian du télencéphale (medial forebrain bundle des Anglo-Saxons); accessoirement (GREEN 1951) du noyau suprachiasmatique et du système fibrillaire périvericulaire.

En résumé, chez les *Mammifères*, on peut décrire au tractus hypothalamo-hypophysaire les deux composantes principales suivantes :

— le *tractus supraoptico-hypophysaire* au sens large, qui comprend le tractus supraoptico-hypophysaire au sens strict (issu des éléments magnocellulaires des NSO ou noyaux « tangentiels », d'où l'expression synonyme de tractus tangentio-hypophysaire) et le tractus paraventriculo-hypophysaire (issu des éléments magnocellulaires des NPV ou noyaux « filiformes »).

— le *tractus tubero-hypophysaire* au sens large, comprenant le tractus tubero-hypophysaire au sens strict (ou TTH dorsal) et le tractus infundibulo-hypophysaire (ou faisceau tubéro-basal hypophysaire) issus respectivement des noyaux ventro-médians et des noyaux infundibulaires et latéraux du tuber.

D'une façon générale, au fur et à mesure qu'on passe des Vertébrés supérieurs aux Vertébrés inférieurs on assiste à une certaine « simplification » des relations nerveuses hypothalamo-hypophysaires. Ce fait est dû d'une part à ce que les NSO et NPV (distincts chez les Mammifères les Reptiles et les Oiseaux) forment chez les Amphibiens et les Poissons une seule masse cellulaire noyaux préoptiques ou NPO) dont les éléments de grande taille donnent naissance au *tractus préoptico-hypophysaire* (tr. préoptico-hypophyso-sacculaire chez les Poissons possédant un sac vasculaire; tr. opto-hypothalamo-pituitaire de Lévy et Karly chez les Sélaciens); d'autre part à ce que les noyaux hypothalamiques sont beaucoup moins nombreux et faiblement individualisés chez les Vertébrés inférieurs. Chez les Poissons par exemple existe un vaste noyau magno cellulaire hypothalamique, divisible chez les Téléostéens en NPO et noyau périventriculaires, auquel s'ajoute parfois un noyau parahypophysaire.

INNERVATION SENSITIVE. — La réalité d'une innervation sensitive de l'appareil hypophysaire demeure discutée. Il semble exister cependant à ce niveau certains dispositifs récepteurs situés soit dans la glande elle-même (innervation sensitive intrinsèque) soit dans sa périphérie immédiate (innervation sensitive extrinsèque). Leur signification histophysiologique et physiologique ne peut être que supputée à l'heure actuelle et toute précision à leur sujet serait prématurée.

a) *Innervation sensitive intrinsèque* : Uniquement connue de documents morphologiques elle pourrait comporter : certaines cellules nerveuses (METUZALS 1951) ou certaines terminaisons péricellulaires complexes (HAGEN 1954) présentes au niveau de la pars distalis.

— certaines formations corpusculaires au niveau de la pars tuberalis (STUTINSKY 1948, BRETSCHNEIDER 1953 chez le cheval);

— les massues ovoïdes réticulées observées par TELLO dans la zone cystiforme;

— certaines cellules bipolaires de type neuroépithélial pseudo-sensoriel décrites par CAJAL chez la souris puis retrouvées dans d'autres espèces par RETZIUS, GEMELLI et PIRRONE;

— les terminaisons « sensibles » observées par R. COLLIN et Mlle FONTAINE au niveau de l'épithélium épendymaire du recesso infundibuli;

— les fibres nerveuses épaisses à terminaisons (?) massuées décrites par LARUELLE dans le lobe nerveux et autour de la tige et réétudiées par STÖR jr. (1951), auxquelles se rattachent peut-être les rares extrémités piriformes que nous avons observées parfois dans la portion haute de la tige infundibulaire chez le Pigeon (BARRY 1959, inédit);

- certaines cellules nerveuses présentes au niveau du lobe neurohypophysaire;
- certains fibres « chémo-réceprices » décrites par SPATZ dans l'éminence médiane et qui renseigneraient les centres hypothalamiques sur l'activité des cellules adénohypophysaires et, notamment, la production des hormones gonadotropes.

b) *Innervation sensitive extrinsèque* : Elle serait représentée par des corpuscules de type Pacini de petite taille (corpuscules de GOLGI?) décrits par R. COLLIN (1933) et R. COLLIN et OLIVEIRA E SILVA (1934) entre la tente hypophysaire et la leptoméninge chez le cobaye. Chez l'homme, dans le connectif périhypophysaire existent des dispositifs encapsulés d'aspect différent, formés de grosses fibres nerveuses dont les arborisations s'enlacent avec des fibres conjonctives. Dans le diaphragme sellaire de l'hypophyse de veau enfin, on observe des terminaisons nerveuses périvasculaires, de type peut-être récepteur, dont certaines proviendraient de fibres amyéliniques (RIBAS MUJAL 1958).

LA NOTION D'APPAREIL HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

L'existence entre l'hypothalamus et l'hypophyse de relations morphologiques étroites, nerveuses et vasculaires, conduit tout naturellement à considérer que ces organes forment un véritable ensemble hypothalamo-hypophysaire ou hypothalamo-adéno-neurohypophysaire, ensemble dont l'existence se trouve pleinement confirmée d'ailleurs sur le plan physiologique et dont l'intérêt se révèle progressivement croissant dans les mécanismes de l'homéostasie et des corrélations neuro-endocrines.

Diverses expressions ont été évidemment proposées pour désigner cet ensemble, qui, pour la plupart, font appel aux termes de système (système hypophyso-diencephalique, BERBLINGER 1923, E. SCHARER 1954; système diencephalo-hypophysaire, BARGMANN 1954), d'appareil (appareil hypothalamo-pituitaire, HERMANN 1944), de complexe tubero-hypophyso-endocrinien, ROUSSY et MOSINGER 1933; complexe hypothalamo-hypophysaire, ROUSSY et MOSINGER 1942, BENOIT et ASSENMACHER 1955, GRIGNON 1956; complexe ventriculo-cervico-hypothalamo-hypophysaire, MOSINGER 1958) etc...

Personnellement nous pensons, avec BENOIT et ASSENMACHER (1955), que le terme de système doit être réservé, ainsi que le veut la définition précise qui en est généralement donnée et que le consentement tacite de l'usage a confirmé, aux ensembles formés d'éléments histologiques semblables assumant les mêmes fonctions élémentaires, comme par ex. le système nerveux, le système musculaire etc...

Le terme de complexe (du latin *complexio*) qui implique les idées d'assemblage, intrication, agencement et dont les anatomistes ont d'ailleurs fait un certain usage en myologie (où le terme de *complexus* désigne l'ensemble formé par des muscles pairs à fibres intriquées) paraîtrait a priori plus recevable, si l'usage n'était par ailleurs bien établi de désigner sous le nom d'appareils les ensembles formés par la réunion et la combinaison originale d'un certain nombre d'organes différents (hypothalamus, neurohypophyse, adénohypophyse, dans le cas présent) dont la fonction générale dans l'économie de l'organisme résulte du groupement coordonné des fonctions particulières à chacun de ces organes.

Pour cette raison, nous pensons qu'il est préférable et plus conforme à la tradition d'utiliser l'expression d'appareil hypothalamo-hypophysaire (ou « hypothalamo-adéno-neurohypophysaire ») pour désigner l'ensemble, anatomiquement et fonctionnellement individualisé, formé par l'association de l'hypothalamus et de l'hypophyse au sens large. Le fait que cette dernière entretient des relations nerveuses particulières avec certaines formations périventriculaires diencephaliques ou végétatives cervicales ne nous semble justifier qu'exceptionnellement l'emploi d'expressions telles que celles d'appareil ou de

système « ventriculo-cervico-hypothalamo-hypophysaire » ou de toutes autres expressions analogues explicitant, par exemple, d'autres relations neuro-hypophysaires directes (comme certaines liaisons rétino-hypophysaires ou même réticulo-hypophysaires).

TEXTURE HISTOLOGIQUE ET ANATOMIE MICROSCOPIQUE DE LA NEUROHYPOPHYSE

Bien que certains auteurs aient proposé d'incorporer à la neurohypophyse les noyaux d'origine du tractus hypothalamo-hypophysaire (notamment les NPO ou NPV) nous prendrons ici l'expression neurohypophyse dans le sens classique, seul véritable pensons-nous, rappelé précédemment, à savoir comme désignant l'expansion (physe) ventrale du plancher diencephalique. En effet les noyaux d'origine du THH appartiennent à l'hypothalamus et n'ont pas à en être soustraits, certains d'entre eux donnant probablement par ailleurs des fibres destinées à d'autres régions que la neurohypophyse, comme c'est le cas pour celles qui, dans diverses espèces se distribuent à l'adénohypophyse, ou même à des régions différentes du névraxe comme c'est le cas pour les fibres neurosécrétoires « extra-hypophysaires » (cf. ci-après, 2^e partie). Plus précisément nous examinerons ici la texture et l'anatomie microscopique du lobe nerveux.

TEXTURE DU LOBE NERVEUX. — La complexité des éléments de texture (nerveux, névrogliaux et connectifs) du processus infundibulaire et la difficulté de démontrer simultanément ces éléments nécessitent l'emploi de techniques différentes dont les résultats partiels seront ensuite combinés entre eux pour fournir une interprétation histologique cohérente.

D'une façon schématique on peut considérer que le lobe nerveux offre à considérer :

- un réseau capillaire entouré de gaines péri-capillaires très spéciales;
- des espaces intercapillaires ou intervasculaires de texture très complexe.

a) *Capillaires et gaines péri-capillaires* : Autour des capillaires du lobe nerveux existent des gaines péri-capillaires composées, classiquement, par quatre catégories d'éléments :

— des fibrilles collagènes ou précollagènes révélées électivement par la technique de del Rio Hortega. Certaines de ces fibrilles, fines et ondulées, cheminent parallèlement à la direction des vaisseaux, cependant que d'autres, plus nombreuses et plus grosses, dessinent à une certaine distance de la paroi vasculaire des spires irrégulières, d'aspect hélicoïdal. Nous verrons plus loin que les études microelectroniques conduisent à localiser ces fibrilles (ainsi, éventuellement, que certains péricytes mésenchymateux d'origine mésodermique décrits par ZIMMERMANN, 1923 et WOLTER 1936), à l'intérieur de l'espace périvasculaire au sens strict, espace compris entre la basale endothéliale (ou capillaire) continue et la basale parenchymateuse également continue au niveau de laquelle aboutissent les éléments que nous allons décrire maintenant;

— des fibres et fibrilles névrogliales, décelables par la technique d'ACHUCARRO et disposées perpendiculairement aux axes vasculaires. Ces fibres sont issues d'astrocytes fibreux dont les péricaryons sont généralement situés dans les espaces intervasculaires et se terminent fréquemment par des extrémités très élargies en forme de trompes vasculaires;

— des fibres nerveuses amyéliniques révélabiles par les techniques d'imprégnation de CAJAL, BIELSCHOWSKY etc... et représentant les extrémités des fibres nerveuses neurohypophysaires en provenance du THH;

— des produits d'infiltration (?) de type protéique ou glycoprotéique (corps de HERRING, corps énigmatique de SOYER, etc...) présents également dans les espaces intervasculaires et dont l'origine a fait longtemps problème.

b) *Espaces intervasculaires* : Les espaces intervasculaires du lobe nerveux sont constitués par :

— des cellules névrogliques, type astrocytes longiradiés, dont les prolongements forment une charpente gliale dense;

— de très nombreuses fibres amyéliniques provenant du THH, au nombre de 100.000 environ chez l'homme (RASMUSSEN) qui se divisent et se subdivisent en formant un lacs d'apparence inextricable;

— des pituicytes ou pituitocytes (BUCY 1932), cellules d'origine neuroectoblastique, différenciées dans un sens particulier à la pars neuralis et qu'il serait, n'était l'usage, plus correct d'appeler hypophysocytes ou neurohypophysocytes (ROUSSY et MOSINGER).

Des diverses catégories de pituicytes (micropituicytes, de petite taille à prolongements courts peu nombreux, irréguliers; fibropituicytes, allongés, à prolongements peu nombreux, fins et irréguliers; réticulopituicytes, d'aspect anastomotique et de nature astrocytaire; adénopituicytes enfin, de type épithélioïde) seule la dernière mérite d'être retenue pour l'instant. En effet les pituicytes communs présentent certains caractères cytologiques rappelant les astrocytes (notamment l'existence de pieds vasculaires) et la même origine embryologique, encore que leur appareil de GOLGI soit différent (ROMIEU et STAHL 1931). Cette ressemblance avec les astrocytes (GRIFFITHS, 1940) leur origine et leur cytogénèse semblables (SHANKLIN 1944), enfin leur comportement analogue en cultures de tissus (ANDERSON et HAYMAKER 1935; HILD 1954) conduisent à admettre leur nature névroglique et leur signification de gliocytes satellitaires (STUTINSKY 1954-55-57).

Par contre les adénopituicytes (ou pituicytes proprement dits) possédant un cytoplasme abondant, et dépourvu, selon la règle, de prolongements différenciés, sont considérés par divers auteurs (BUCY 1932; GERSH 1937 etc. PAYNE 1958) comme doués d'activités glandulaires, encore que ces caractères apparaissent contestables à d'autres chercheurs (en particulier HICKEY, HARE et HARE 1941; DE ROBERTIS et PRIMAVESI 1942; DESCLIN 1947; SCHARRER 1952 et LEVÊQUE et SCHARRER 1953). Quoi qu'il en soit de ce point, ils sont probablement identiques aux « cellules parenchymateuses » décrites par GERSH (1937) chez le rat, la souris, le bœuf et aux « Schaumzellen » (cellules spumeuses) décrites par BAILLIF (1938) chez le rat. Ils renferment diverses inclusions intra-cytoplasmiques telles que gouttelettes lipidiques (GERSH 1939), granulations protéiques (par ex. chez le bœuf, GRIFFITHS 1940; chez le pigeon etc...) ou lipofuscines. Chez les animaux déshydratés ils présentent fréquemment des mitoses (SELYE et HALL 1943; CHAMBERS 1945; ORTMANN 1951 etc... chez le rat) ou une vacuolisation cytoplasmique (HILD et ZETLER 1953) dont il semble d'ailleurs difficile de déterminer la signification spécifique ou banale.

— très accessoirement enfin : des cellules microgliales (VASQUEZ LOPEZ 1941-1942) notamment chez le cheval, ces cellules étant probablement identiques aux micropituicytes de ROMEIS;

— des cellules phagocytant les colorants vitaux (SELYE et HALL 1943; CHAMBERS 1945; ORTMANN 1951) pour une part, peut être, de type microgliale;

— des cellules exogènes, telles que mastocytes (ROUSSY et MOSINGER; ARVY 1955; PEARSE 1956 etc...) et mélanocytes mésenchymateux.

TOPOGRAPHIE ET UNITÉS DE COMPOSITION DU LOBE NERVEUX. — Si la distinction entre graines péricapillaires et espaces intervasculaires (de même que la distinction analogue faite par ROMEIS, 1940, entre Verdichtungszone et Zwischenstreifen) fournit une première approximation de la composition élémentaire du lobe nerveux, il paraît possible d'interpréter plus avant l'architecture neurohypophysaire sur la base de la notion de lobules (ou sublobules) telle qu'elle ressort des observations faites par BODIAN (1951) sur la neurohypophyse particulièrement simple de l'Opossum.

On peut de ce point de vue, considérer que le lobe nerveux est formé par la réunion d'un certain nombre d'unités de composition ou lobules comprenant à la fois des zones claires (Verdichtungszone) et les zones sombres (Zwischenstreifen) de ROMEIS et offrant à considérer :

— un hile central formé de fibres nerveuses amyéliniques et des corps cellulaires des pituicytes qui les accompagnent;

— une zone palissadique (correspondant en gros aux Verdichtungszone de Romeis), formée de prolongements pituicytaires et de ramifications nerveuses terminales à disposition d'ensemble radiaire;

— une zone septale capillaro-connective, au contact de laquelle se terminent les expansions de la zone palissadique.

A un degré de plus enfin, celui de la topographie neurohypophysaire, on peut décrire au lobe nerveux une systématisation régionale variant plus ou moins selon les espèces. Chez le veau par ex. RIBAS-MUJAL (1958) a proposé de distinguer une zone centrale (traversée par des fibres isolées ou des faisceaux nerveux, avec des espaces périavasculaires étroits et peu de terminaisons nerveuses); une zone métacentrale, renfermant des faisceaux nerveux entrecroisés qui lui donnent un aspect réticulé et dont les espaces compris entre les faisceaux (îlots de GREVING) s'imprègnent de façon diffuse après nitrate d'argent et apparaissent plus foncés que ceux de la zone centrale; une zone terminale avec une texture en réseaux à mailles larges fortement imprégnées et renfermant de nombreuses extrémités nerveuses; enfin une petite zone marginale rappelant la zone externe (ou zone moléculaire) de l'infundibulum.

LE PROBLEME DE L'ORIGINE DES HORMONES POST-HYPOPHYSAIRES

RAPPEL HISTORIQUE

DÉCOUVERTE DES ACTIVITÉS POST-HYPOPHYSAIRES. — Peu de temps après la mise en évidence par OLIVER et SCHAFER (1895) de l'action vaso pressive des extraits totaux d'hypophyse, HOWEL (1898) puis SCHAFER et VINCENT (1899) établissaient que la substance responsable de cet effet se rencontre uniquement dans le lobe nerveux. Dès ce moment le problème se posa d'expliquer comment une substance douée d'une telle activité pouvait être présente dans une expansion neuro-névroglique du plancher du diencéphale, apparemment dépourvue de cellules nerveuses et de tout élément de caractère glandulaire, d'autant que divers échantillons de substance grise d'autres régions du cerveau s'étaient révélés dépourvus de toute action analogue.

Peu de temps après une question semblable devait être soulevée par la découverte

dans les extraits de lobe postérieur d'une substance provoquant la contraction de l'utérus (DALE 1906, 1909). L'histoire de cette découverte est d'ailleurs assez curieuse : en effet DALE s'était simplement proposé de vérifier si les extraits d'ergot de seigle, dont on venait juste de montrer qu'ils inversent les effets tensionnels et musculaires de l'adrénaline, avaient ou non une action comparable vis à vis de la substance vasopressive post-hypophysaire d'Oliver et Schäfer. Conformément à ce qu'il espérait, DALE constata que l'ergot n'inverse pas l'action vasopressive des extraits post-hypophysaires mais, ayant enregistré simultanément les contractions utérines de l'animal expérimenté, il vit que ces extraits produisaient une contraction remarquable et soutenue de l'utérus, fait qui n'avait jamais été encore observé. Des recherches ultérieures (DALE 1909) confirmèrent et généralisèrent ces résultats, conduisant à admettre la présence, dans les extraits post-hypophysaires, d'une substance à activité ocytocique. L'année suivante OTT et SCOTT mettaient en évidence l'action galactagogue des extraits de post-hypophyse sur la glande mammaire.

Vers la même époque le problème de l'origine des activités du lobe nerveux devait être posé une nouvelle fois, par la découverte du pouvoir antidiurétique ou oligurique, des extraits post-hypophysaires. Toutefois tant il est vrai que rien ne fut simple dans l'évolution des idées relatives à la neurohypophyse, l'action des extraits post-hypophysaires sur la balance hydrique devait être d'abord conçue comme favorisant la diurèse.

En 1901, en effet, MAGNUS et SCHAFER avaient constaté que l'injection intraveineuse d'extrait de post-hypophyse chez le chien anesthésié produit, après un certain temps de latence, une augmentation notable de la sécrétion urinaire, résultat étendu et confirmé dans les travaux ultérieurs de SCHAFER et HERRING (1906). Dans cette perspective, la relation soupçonnée par FRANK (1912) entre certaines lésions de la base du diencéphale et le diabète insipide (D. I.) devait conduire tout naturellement à expliquer celui-ci par la production et la cession en quantités anormalement élevées... de la soi-disant « hormone diurétique » posthypophysaire.

L'année suivante cependant, VON DEN VELDEN et FARMi rapportaient, indépendamment l'un de l'autre, l'effet favorable des extraits de lobe postérieur d'hypophyse dans le traitement du D.I., cependant que divers auteurs constataient bientôt par ailleurs que l'action diurétique observée dans les expériences de MAGNUS et SCHAFER étaient due en réalité à l'anesthésie pratiquée sur les animaux étudiés et ne se produisait plus chez les animaux non anesthésiés. Par la suite, au cours d'expériences fort élégantes, STARLING et VERNEY (1925) montrèrent que la substance antidiurétique présente dans le lobe postérieur est effectivement sécrétée dans les conditions normales par l'hypophyse (perfusions de rein isolé par une simple préparation « cœur poumon » et par une préparation « cœur-poumon-tête de chien », avec hypophyse in situ ou extraite).

THÉORIES DE L'ORIGINE DES PRINCIPES POST-HYPOPHYSAIRES. — Vers 1920-25 environ, on pouvait donc considérer comme démontré que le lobe nerveux de l'hypophyse renferme une ou plusieurs substances à activité vasopressive, antidiurétique, ocytocique et galactagogue. Leur présence à ce niveau, dans un organe apparemment dépourvu de toute activité glandulaire et que certains n'hésitaient pas à considérer comme une « ruine nerveuse », posait un problème difficile à résoudre. Des deux options théoriquement possibles et également plausibles, celle de l'origine exogène ou, faute de mieux, celle de l'origine endogène locale, la première devait presque inévitablement incliner pour l'origine adénohypophysaire.

THÉORIE DE LA NEUROCRINIE OU DE L'ORIGINE EXOGÈNE ADENOHYPOPHYSIAIRE. — Selon R. COLLIN (1924; 28; 33) et ses collaborateurs (R. COLLIN et OLIVEIRA E SILVA 1934, FLORENTIN 1934, 1936 etc...) les formations « colloïdes » de la neurohypophyse, présumées liées au (ou représentant le) produit de sécrétion morphologiquement décelable au niveau de cet organe, proviendraient de la fonte holocrine ou de la sécrétion de cellules de la pars intermédia et se mêleraient à des produits d'origine gliocytaire, les uns et les autres entrant en contact avec les fibres nerveuses amyéliniques neurohypophysaires (neurocrinie pituitaire et gliocytaire). Le passage dans le lobe ner-

veux de produits élaborés par l'adénohypophyse et plus particulièrement la pars intermedia, c'est-à-dire la neurocrinie de substance colloïde d'origine pituitaire, comportait l'hypothèse complémentaire que ces produits exercent « une action humorale ou hormonale sur les fibres nerveuses émissaires des neurones tubériens et sur les corps cellulaires de ces derniers ».

Morphologiquement, cette conception reposait sur :

1) la présence dans la neurohypophyse et la région du tuber de formations figurées de type « colloïde », de nature protéique probable et offrant l'aspect de granulations, de gouttes homogènes ou hyalines ou de « corps de HERRING » dont ROMEIS (1940) devait décrire chez l'homme trois types principaux (Z, Y et X).

2) la présence dans la pars intermedia de produits colloïdes analogues aux précédents et accumulés électivement autour des gaines péricapillaires de ce lobe, en continuité avec celles de la neurohypophyse.

3) l'existence d'images d'invasion du lobe nerveux, chez l'homme, par des cellules basophiles de la pars intermédia et, chez divers animaux, par des éléments cellulaires de ce même lobe.

4) la présence, au niveau de certaines cellules nerveuses, hypothalamiques (NSO et NPV) de produits colloïdes semblables, présumés provenant de l'adénohypophyse par migration neurocrine, via le lobe nerveux et la tige infundibulaire. Cette hypothèse, qui devait rencontrer une vaste audience et être admise par de nombreux auteurs (ROUSSY et MOSINGER 1953; POPJAK 1940; BRETSCHNEIDER et DUYVENÉ DE WITT 1947, BACK 1952 etc...) était séduisante à bien des égards : elle était tout d'abord conforme à la notion, bien établie, des caractères morphologiques glandulaires patents de tous les organes endocrines alors connus (caractères généralement si évidents que la notion de « glandes closes » ou de « glandes vasculaires sanguines » avait précédé de longtemps la constitution de la notion d'hormones) :

— elle paraissait avoir une valeur explicative considérable en permettant de trouver immédiatement un sens au caractère « duel » de l'appareil hypophysaire et à la constance remarquable, dans toute la série des Vertébrés, du contact « adéno-neurohypophysaire ».

— elle était conforme aux images techniquement accessibles à l'époque (images dont le caractère partiel ne devait être établi que plus de vingt ans après).

— enfin elle avait une valeur heuristique incontestable puisque les recherches auxquelles elle donna lieu et les discussions qu'elle suscita contribuèrent puissamment au développement de la neuroendocrinologie.

THÉORIE PITUITAIRE OU DE L'ORIGINE LOCALE. — Deux catégories de critiques devaient bientôt être formulées contre la théorie de la neurocrinie pituitaire. Divers auteurs (POPPI 1930, SCHARRER 1932, SCHARRER et GAUPP 1934, etc...) firent tout d'abord remarquer que la colloïde présente au niveau de l'hypothalamus pouvait fort bien avoir une origine locale; en faveur de cette hypothèse s'inscrivait notamment le fait que, chez le crapaud, 41 jours après hypophysectomie les cellules du noyau préoptique renferment autant de colloïde que les témoins non opérés, donc que celle-ci ne provient vraisemblablement pas de l'hypophyse mais de l'hypothalamus (GAUPP et SCHARRER 1935).

Quelques années plus tard, d'autres auteurs, dont notamment GEILING et OLDHAM (1937) chez les Mammifères marins et OLDHAM (1938) chez le Taïou, insistèrent sur le fait que le lobe nerveux y renferme les activités « post-hypophysaires », dans des conditions qui excluent leur origine à partir de la pars intermédia (absente) ou de l'adénohypophyse (séparée du lobe nerveux par une lame de tissu connectif). En réalité chez ces animaux, de même que chez les Oiseaux, il existe une zone de contact proximale entre l'adénohypophyse et le lobe nerveux par l'intermédiaire de la pars tuberalis, en sorte que les observations précédentes, bien que critiques pour la théorie de la neurocrinie pituitaire, n'apparaissaient pas absolument sans appel.

Ces observations, par contre, paraissaient plus spécialement favorables à l'hypothèse de l'origine endogène locale des hormones post-hypophysaires, à partir des cellules

névrogliques spéciales existant à ce niveau et pour lesquelles BUCY (1932) venait de proposer le nom de pituicytes.

Les expériences de GEILING et LEWIS (1935) et d'ANDERSON et HAYMAKER (1935) qui montrèrent ensuite la présence des principes post-hypophysaires dans les cultures de tissu neurohypophysaire, devaient être également interprétées en faveur de la théorie de l'origine pituicytaire des hormones post-hypophysaires.

Les expériences de section du tractus supraoptico-hypophysaire (FISHER, INGRAM et RANSON 1938; RANSON et MAGOUN 1938, etc...) avec production de D.I. devaient dès lors être interprétées tout naturellement comme provoquant une interruption de l'innervation sécréto-motrice des pituicytes.

Tous ces résultats n'étaient cependant pas parfaitement cohérents : en effet la présence d'activités post-hypophysaires dans les cultures de lobe nerveux pouvait être due à la persistance d'un certain stock d'hormones (ce que des travaux ultérieurs devaient d'ailleurs confirmer) plutôt qu'à leur production par les fragments cultivés; par ailleurs cette dernière hypothèse, admise par de nombreux auteurs, cadrait mal avec les résultats de la section du TSOH et le fait que les pituicytes cultivés *in vitro* étaient privés de leur soi-disant innervation sécréto-motrice; à cela s'ajoutait enfin que, malgré tous les efforts tentés pour trouver des caractères sécrétoires aux pituicytes, « les cellules de la pars nervosa sont en petit nombre et ont peu de choses en commun avec les cellules glandulaires du corps pour suggérer qu'elles possèdent une fonction sécrétoire » (O'CONNOR, *Biol. Rev.*, 1947; 23; 30).

En dépit de ces diverses difficultés des auteurs de plus en plus nombreux se rallièrent, entre 1935 et 1950 environ, à la théorie du rôle sécrétoire des pituicytes et firent de ces éléments la source unique ou prépondérante des hormones post-hypophysaires et des formations colloïdes censées en représenter l'expression morphologique (GERSH 1939; MORATO 1939; GRIFFITHS 1938, 1940; ROMEIS 1940; BARGMANN lui-même, dont les travaux devaient aboutir, dix ans plus tard, à des résultats diamétralement opposés; TAVARÉS DE SOUZA 1943; ROUSSY et MOSINGER 1946, qui continuaient cependant à accorder une place prépondérante aux conceptions de la « neurocrinie » ainsi qu'en témoignent éloquentement plusieurs schémas de leur « Traité de Neuro-Endocrinologie », etc...).

THÉORIE NEUROSECRÉTOIRE OU DE L'ORIGINE EXOGÈNE HYPOTHALAMIQUE. — Dès 1928 E. SCHARRER avait, sans préciser davantage d'ailleurs, envisagé une relation entre NPO et fonctions hypophysaires chez le Poisson *Phoxinus laevis*. En 1933 il avait tenté d'autre part un rapprochement entre ces observations sur les caractères sécrétoires de certains neurones hypothalamiques et les résultats des expériences d'hypophysectomie faites par TREDELENBURG (1928) chez le chien et qui avaient montré une augmentation consécutive de la teneur en adiurétine du tuber cinereum.

En 1935 GAUPP et SCHARRER, comme nous l'avons rappelé déjà, avaient constaté par ailleurs que l'hypophysectomie n'entraîne pas de diminution de la substance colloïde présente au niveau des NPO chez le crapaud. Toutefois à l'époque de l'affrontement de la neurocrinie et de la sécrétion « pituitaire » les recherches relatives à la neurosécrétion diencéphalique étaient encore trop peu avancées pour retenir l'attention des chercheurs, même des mieux informés. E. SCHARRER lui-même n'avait pas encore complètement précisé ses conceptions, les faits morphologiques alors établis ne possédant pas toujours une signification univoque. Dans son travail de base de 1936 (*Vergleichende Untersuchungen über die Zentralen Anteile der vegetativen System*, paru dans le *Zeitschrift für Zellforschung und Entwicklungsgeschichte*, 106; 162-192) il considère en effet que les fibres issues des cellules neurosécrétoires des NPO chez *Tinca* viennent se terminer au niveau des noyaux latéraux du tuber (cf. la fig. 16 de son travail et le paragraphe 6 de son résumé « Das Kolloid des Nucleus praeopticus wandert bei der Schleie entlang den Neuriten der Zellen des Nucleus praeopticus, die den marklosen Tractus praethalamo-cinereus bilden ») et il estime que les cellules de ces derniers noyaux modifient la colloïde hypophysaire, parvenue à leur niveau via la tige infundibulaire, puis sous cette forme modifiée l'excrètent en partie dans le 3^e ventricule.

Quelques années plus tard RANSON et MAGOUN (1939) faisant allusion aux

recherches de SCHARRER et collaborateurs, n'hésitaient pas à écrire que « se basant sur des faits insuffisamment probants, ils ont considéré les produits colloïdes présents au niveau de certains noyaux du diencephale comme des sécrétions et émis l'hypothèse que ces noyaux pouvaient suppléer la fonction endocrine du lobe nerveux, lorsqu'il a été extirpé ce qui paraît hautement improbable » (*The Hypothalamus. Ergebn. Physiol* 1939; 41; 99).

Si, comme le notent justement E. et B. SCHARRER dans leur monographie de 1954, le problème n'était pas de savoir ce qui est vraisemblable ou non mais ce qui est corroboré par les faits (l.c. p. 1026), les faits n'étaient pas encore suffisamment probants à l'époque pour justifier l'assentiment commun. Peut-être même n'étaient-ils pas suffisamment connus puisque pendant quelques années encore, et mis à part le cas de quelques spécialistes, les théories de la neurosécrétion et la notion de glande diencephalique devaient être souvent mal interprétées. Nous n'en voulons pour preuve que cette déclaration étonnante, extraite d'un fascicule publié en 1944 et consacré à l'hypophyse : « Les limites entre neuro-hypophyse et hypothalamus sont assez floues. Aussi a-t-on pensé retrouver dans l'hypothalamus les mêmes caractéristique sécrétoires

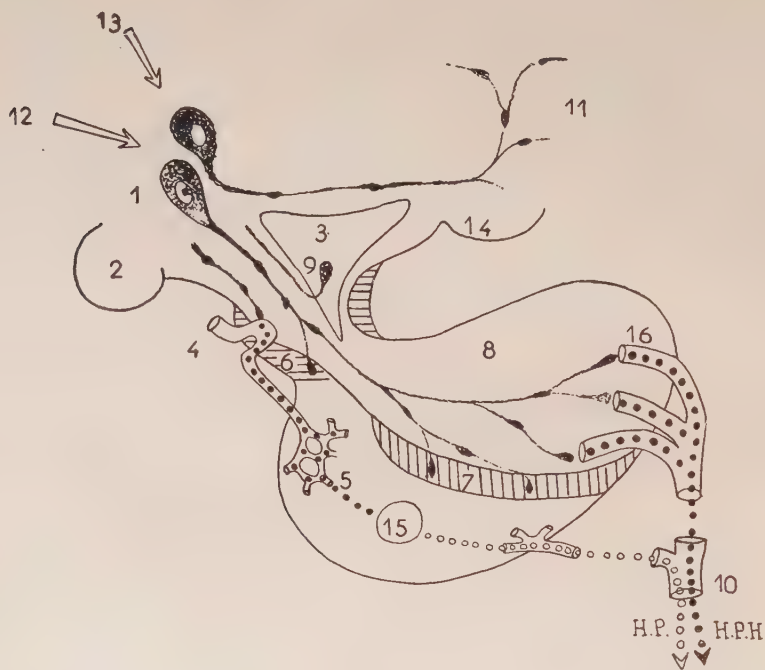


FIGURE 1

1. Cellules neurosécrétoires avec leurs neurites crinophores — 2. Chiasma optique — 3. Troisième ventricule — 4. Vaisseaux portes — 5. Capillaires du lobe distal — 6. Pars tuberalis (hachures horizontales) — 7. Pars intermédia — 8. Lobe nerveux — 9. Hydrencephalocrinie neurosécrétoire dans le troisième ventricule — 10. Sinus veineux péri-hypophysaires — 11. Voies extra-hypophysaires de la neurosécrétion — 12. Actions humorale — 13. Actions nerveuses s'exerçant sur les cellules neurosécrétoires — 14. Tubercule mamillaire — 15. Cellule glandulaire du lobe distal — 16. Capillaires neurohypophysaires : H.P. hormones pituitaires; H.P.H. hormones posthypophysaires.

que dans le lobe postérieur. De là est née l'idée d'une glande diencephalique (SCHARRER) de nature névrologique, étendue à toute la base du cerveau... ». Ce simple passage ne nécessite pas, pensons-nous, de commentaires.

Progressivement GAUPP (1941), E. et B. SCHARRER (1944) puis PALAY (1945) devaient être conduits par leurs recherches à envisager l'aboutissement probable, à la

neurohypophyse, des substances neurosécrétées d'origine hypothalamique. Toutefois les techniques utilisées à l'époque pour l'étude de la neurosécrétion ne permettaient toujours pas d'en apporter la preuve décisive, ni sur le plan morphologique, ni sur le plan expérimental. En effet ces techniques ne révélaient les substances neurosécrétées que sous leur aspect « colloïde », le plus inconstant et aucun argument n'avait été apporté par ailleurs en faveur de la signification fonctionnelle des processus neurosécrétoires observés chez les Vertébrés.

Ces diverses raisons expliquent que les recherches devaient demeurer stationnaires pendant quelques années, jusqu'au moment où BARMANN et ses collaborateurs (1949) constatèrent par hasard que la technique à l'hématoxyline chromique-phloxine (CHP) mise au point par GOMORI (1939, 1941) pour la différenciation des cellules A et B des îlots de LANGERHANS, révèle électivement en bleu noir les substances neurosécrétées élaborées au niveau des NPO, NSO et NPV et permet de suivre ces substances depuis leurs noyaux d'origine jusqu'au lobe nerveux, via la région du tuber, l'éminence médiane et la tige. A partir de ce moment les travaux de nombreux auteurs devaient rapidement confirmer les données précédentes et aboutir à la notion de l'existence d'une « voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire » présente dans les diverses classes de l'embranchement des Vertébrés (BARMANN et coll. 1950, 1952; STUTINSKY 1950, 1951, etc...; MAZZI 1951, 1952, etc...; BENOIT et ASSENMACHER 1951, 1953, etc...; DAWSON 1952; GOSLAR 1952; AZZALI 1952, etc...).

Cette voie est représentée par certaines cellules hypothalamiques neuroglandulaires (qui forment les éléments magno-cellulaires des NPO des Poissons et des Amphibiens et des NSO et NPV des Reptiles, Oiseaux, Mammifères) et dont les axones se terminent en grande majorité au niveau du lobe nerveux (cf. fig. 1).

LA VOIE NEUROSECRETOIRE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE

GÉNÉRALITÉS

CARACTÈRES DES CELLULES NEUROSECRÉTOIRES. — Les cellules neurosécrétoires présentent à la fois les caractères morphologiques et fonctionnels de cellules nerveuses et de cellules glandulaires.

a) Caractères morphologiques de cellules nerveuses, représentés notamment par la présence de neurofibrilles, d'un noyau clair à nucléole typique, de substance de Nissl et d'un péricaryon pourvu de prolongements de type dendritique et axonique.

Bien que les neurofibrilles des cellules neurosécrétoires et en particulier les neurofibrilles endocellulaires soient très difficiles à révéler par les techniques classiques (SCHARRER 1936), notamment chez les Vertébrés inférieurs (MAZZI 1948), divers auteurs sont parvenus à les mettre en évidence sur un matériel assez divers : cellules du NPO ventral d'*Anguilla* (MAZZI 1952 par la technique II de CAJAL); cellules des NPO de *Tinca* et de *Bufo* (GOSLAR et TISCHENDORF 1954, par les techniques de BIELSCHOWSKY-AGDHUR); cellules des NSO chez l'Homme, le singe *Macacus rhesus* et le chien pancréatoprive (E. HAGEN 1952, 1955 par les techniques de BIELSCHOWSKY-GROS et de BODIAN); cellules des NSO et NPV de chien (STUTINSKY 1954 par la technique de BODIAN); cellules des NSO et NPV de chien en culture in vitro (HILD 1954); cellules des NSO d'Homme et de chien (KASTL 1954 par la technique de BIELSCHOWSKY, modifiée selon BAUER, 1944; SANO 1958, par la technique de GROS-SCHULTZE). Parmi les autres techniques employées dans le but de déceler les neuro-fibrilles la méthode au bleu de méthylène aurait été utilisée avec succès par HILD et par ENAMI de même (?) que l'examen en contraste de phase par GOSLAR et TISCHENDORF (1954). Généralement très délicates et d'aspect réticulé au

niveau du péricaryon les neurofibrilles apparaissent plus grossières et tassées au niveau des prolongements cellulaires. Il est vraisemblable qu'elles présentent des variations selon l'état fonctionnel mais cet aspect de leur étude n'est pratiquement pas connu.

La substance de NISSL des cellules neurosécrétoires, dont la quantité et l'aspect varient selon l'état fonctionnel, se met très facilement en évidence par les colorants basiques d'aniline (bleu de méthylène, bleu de toluidine, thionine etc...) par les techniques classiques de NISSL, de BIELSCHOWSKY-PLIEN (au crystal-violet), la technique de la double coloration au vert de méthyle-pyronine d'UNNA-BRACHET etc... Examinées supra-vitalement en contraste de phase (PALAY et WISSIG 1953) les cellules du NSO de cobaye révèlent l'existence, dans la zone de NISSL, de fins systèmes de lignes parallèles de $0,2 \mu$ environ de diamètre. Cet aspect retrouvé par HILD (1954) sur les cellules des NSO et NPV de chien en culture de tissus correspond vraisemblablement à la structure fine feuilletée révélée par le microscope électronique à ce niveau (BARRY 1957).

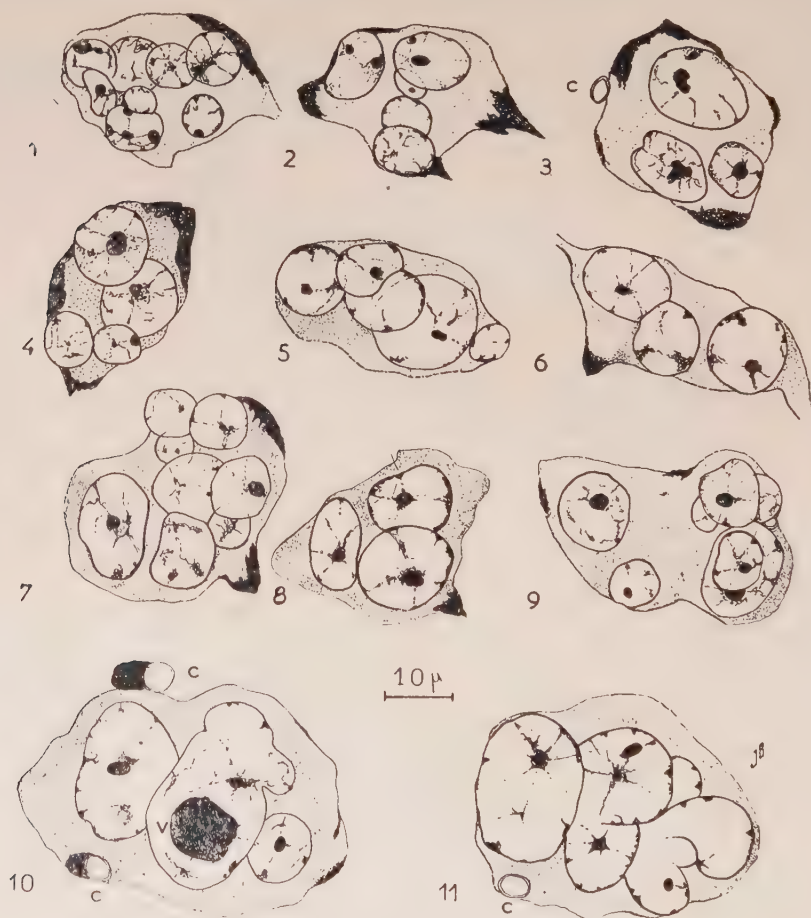


FIG. 2

Plurinucléose physiologique dans les NSO de cobaye, 1 à 9 : dessins de cellules neurosécrétoires à noyaux multiples mais de tailles normales, 10 à 11 : dessins de cellules à noyaux de type polyploïde.

Le noyau des cellules neurosécrétoires est généralement volumineux, turgescent, lepto-hypochromique, de type réticulé, parfois multiple (plurinuécléose occasionnelle : ROUSSY et MOSINGER 1933; SCHARRER et GAUPP 1934; E. HAGEN 1952 dans les NSO chez l'Homme; STUTINSKY 1953 dans les NPO chez l'Anguille etc...). Dans certains cas cette plurinuécléose peut être d'un ordre élevé ou se manifester par des noyaux bourgeonnants probablement polypléides (BARRY et BUGNON 1958, dans les NSO de cobaye). Des inclusions colloïdes de taille et nombre variables, peuvent se rencontrer épisodiquement à l'intérieur de certains noyaux de cellules neurosécrétoires (STAHL et SEITE 1955 dans les NPO de divers Poissons Téléostéens; H. LEGAIT 1955 dans les NSO et NPV de la Poule *Rhode-Island*) de même que des vacuoles très volumineuses (BARRY et BUGNON 1958).

Le nucléole, qui présente souvent de petite calottes polaires d'hétérochromatine nucléolo-associée, possède une structure filamenteuse (BARRY 1957) analogue à celle observée au microscope électronique dans de nombreuses autres cellules.

En plus des caractères que nous venons de rappeler, et qui sont communs à la plupart des cellules neurosécrétoires, les cellules neurosécrétoires des Vertébrés possèdent généralement les caractères de cellules nerveuses végétatives (corps de NISSL à disposition périphérique; silhouette fusiforme du péricaryon rappelant certains aspects décrits par LARUELLE; disposition fréquente en « bancs de poissons », avec cytones noyés dans un véritable courant fibrillaire etc...)

b) Caractères physiologiques de cellules nerveuses représentés par l'excitabilité électrique, la production d'influx et la sensibilité à diverses substances du type des intermédiaires chimiques (pour ce dernier point cf. ci-après le paragraphe « Modifications expérimentales de la voie neurosécrétoire »).

Les cellules neurosécrétoires sont excitables électriquement (HARRIS 1947; KOELLA 1949; ANDERSON 1951; POTTER et LOEWENSTEIN 1956), l'excitation directe de la tige entraînant la cession d'hormones post-hypophysaire (HATERIUS et FERGUSON 1938; CLARK et WANG 1939) et l'excitation électrique portée dans le voisinage de la voie neurosécrétoire produisant une inhibition de la diurèse (HARRIS 1947; KOELLA 1949).

Elles répondent de même à l'excitation portée sur des noyaux voisins ainsi que l'ont établi les expériences de SHIMAZU et coll. (1955).

Leurs variations d'activité s'accompagnent de modifications de potentiel électrique, soit dans le sens d'une augmentation, par ex. après injection de solutions salines hypertoniques (VON EULER 1953; NAKAYAMA 1956) ou de substances telles l'histamine ou l'adrénaline (NAKAYAMA 1956) soit dans le sens d'une diminution, par ex. après injection d'eau pure (d^0).

In vivo, chez la Baudroie (*Lophius piscatorius*) l'oscilloscopie cathodique a révélé l'existence de potentiels spontanés et de potentiels d'action des cellules neurosécrétoires en réponse à des stimulations de la tige hypophysaire (CARLISLE 1958) faits qui confirment les travaux antérieurs de POTTER et LOEWENSTEIN (1955).

Enfin CROSS et GREEN (1958, inédit) sont parvenus à recueillir les potentiels d'action individuels de cellules neurosécrétoires des NSO.

c) Caractères morphologiques de cellules glandulaires, représentés notamment par un chondriome et un appareil de GOLGI bien développés, un noyau parfois incisé, polylobé ou bourgeonnant (MAZZI 1948; HILD 1950; FONTAINE et GABE 1956), des vacuoles cytoplasmiques, des rapports particulièrement inti-

mes avec les capillaires sanguins, enfin et surtout des produits d'élaboration figurés, sous forme d'inclusions diverses, de gouttes gouttelettes et granules de substances neurosécrétée.

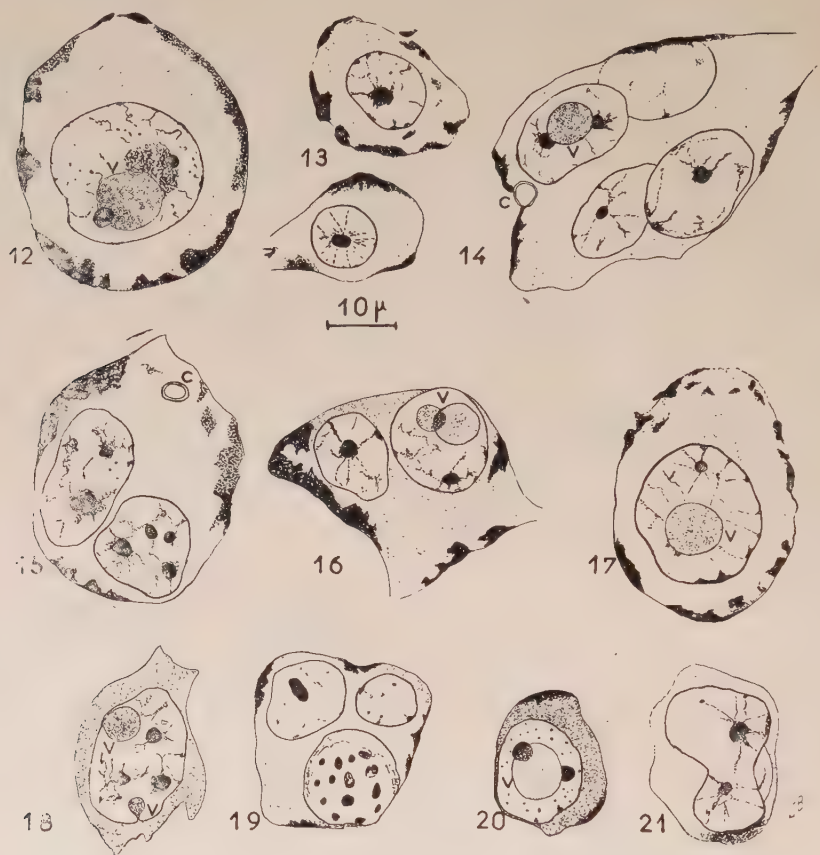


FIG. 3

Plurinuécléose physiologique dans les NSO de cobaye. 13 : cellules normales, 12, 14, 15 et 17 cellules à noyaux de type polyploïde. Enclaves de type nucléolaire dans les noyaux des cellules 14, 16, 17, 18 et 20. En 19 cellule plurinucléée dont un des noyaux subit une fonte colloïde. En 21 aspect d'amitose.

L'appareil de Golgi est généralement bien développé (ITO et OISHI 1950; ROMIEU et STAHL 1952; ROMIEU et coll. 1953, STAHL, COTTE et SEITE 1953) ainsi que le chondriome (ITO et OISHI 1950; ROMIEU, STAHL et COTTE 1953) mais leur intervention éventuelle dans la genèse du matériel neurosécrétoire demeure discutée.

Des vacuoles intracytoplasmiques s'observent fréquemment dans les cellules neurosécrétoires de diverses espèces (E. SCHARRER 1933; OLIVEIRA E SILVA 1937; DRAEGER 1949 chez divers serpents; BARGMANN, HILD, ORTMANN et SCHIEBLER 1950 chez divers Mammifères, notamment chez le chien; HILD 1950 chez *Tropidonotus natrix* et *Vipera*; ORTMANN 1951; BARGMANN et JAKOB 1952; HILD et ZETLER 1953; JEWELL 1953; LEVÊQUE 1953; BARRY,

1953-54; SHIMAZU et al. 1954; WAGENVOORT 1954; HANSTRÖM 1954; HAGEN 1955 etc...).

Ces vacuoles de taille, de morphologie, de nombre et de topographie variables peuvent éventuellement se rencontrer le long des prolongements cellulaires. Elles paraissent particulièrement fréquentes chez le chien, chez le loup (HANSTRÖM 1955) et dans les cellules des NPV et NSO de l'Homme (LUNDBERG 1958). Il est probable que leur signification n'est pas univoque : osmorécepteurs (?) selon VERNEY (1947); vacuoles d'échanges nucléo-cytoplasmiques, présentant parfois des rapports étroits avec la membrane nucléaire (BARGMANN et coll. 1950); vacuoles vraies renfermant des substances dissoutes ou diverses formations colorées; cavités cytoplasmiques en rapport avec des processus de cytolyse; artefacts de fixation, etc... Il importe toutefois de signaler leur fréquence particulière chez les animaux dont les cellules neurosécrétoires, notamment celles des NSO, ont subi des sollicitations intenses ou prolongées liées à l'assoiement ou la déshydratation. Exceptionnellement (BARRY 1954 chez la souris blanche) on peut observer un aspect spongieux microvacuolaire du cytoplasme, rempli complètement par des vacuoles de très petite taille (de l'ordre du micron ou même moins) ou des vacuoles arrondies, régulières, de 1 à 2 ou 3 microns, à disposition périphérique. Dans d'autres cas enfin (déshydratation par ex.) le noyau et le péricaryon peuvent être refoulés à la périphérie par une ou, plus rarement, quelques grosses vacuoles donnant à la cellule un aspect en chaton de bague. Il se peut d'ailleurs que ces aspects traduisent parfois un processus de dégénérescence cellulaire, physiologique ou non.

La présence de substances neurosécrétées, qui constitue au fond le caractère différentiel princeps des cellules neurosécrétoires, permet de définir celles-ci comme : des cellules nerveuses vraies, produisant et excréant des substances en agrégats suffisamment volumineux pour être visibles dans les préparations supra-vitales, aux grossissements habituels du microscope *classique*, en lumière transmise, fond noir ou contraste de phase, ces substances se colorant par ailleurs par diverses méthodes après les techniques d'inclusion et de coupe (E. et B. SCHARRER 1954).

De ce point de vue morphologique, dont l'importance ne doit pas être sous-estimée, les cellules nerveuses productrices d'acétylcholine, nor-adrénaline ou substance P n'ont pas les propriétés de cellules glandulaires, puisque la production et la cession de ces substances (quel que soient les résultats morphologiques de leur étude microélectronique) n'affectent pas les structures de ces cellules à un degré visible pour le microscopiste classique (d°).

d) Caractères physiologiques des cellules glandulaires enfin, dont notamment les variations structurales patentes (décelables par les techniques et les instruments de la cytologie classique) qui manifestent les divers stades des fonctions d'élaboration, de stockage et de cession des substances neurosécrétées. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette question, à propos des critères d'activité des cellules neurosécrétoires.

Dans la mesure où les cellules neurosécrétoires sont définissables comme des cellules nerveuses douées de caractéristiques glandulaires, l'expression « cellules neuroglandulaires » eut été, comme le note justement R. COLLIN (1957) plus correcte et conforme à la distinction, établie par les classiques, entre activités simplement sécrétoires et activités proprement glandulaires, lesquelles impliquent une différenciation morphologique et fonctionnelle spécifique des éléments considérés et une « destination » particulière de leurs produits d'élaboration. Toutefois l'expression « cellules neurosécrétoires » ayant été consacrée par l'usage, c'est elle que nous emploierons ici le plus souvent, d'autant qu'aux termes « neurosécrétion », « neurosécrétat » ou substances « neurosécrétées » qui s'y rattachent, il serait difficile de trouver des équivalents commodes dérivables de l'expression « neuroglandulaire ».

On sait que, d'une façon générale, le volume du corps cellulaire d'un neu-

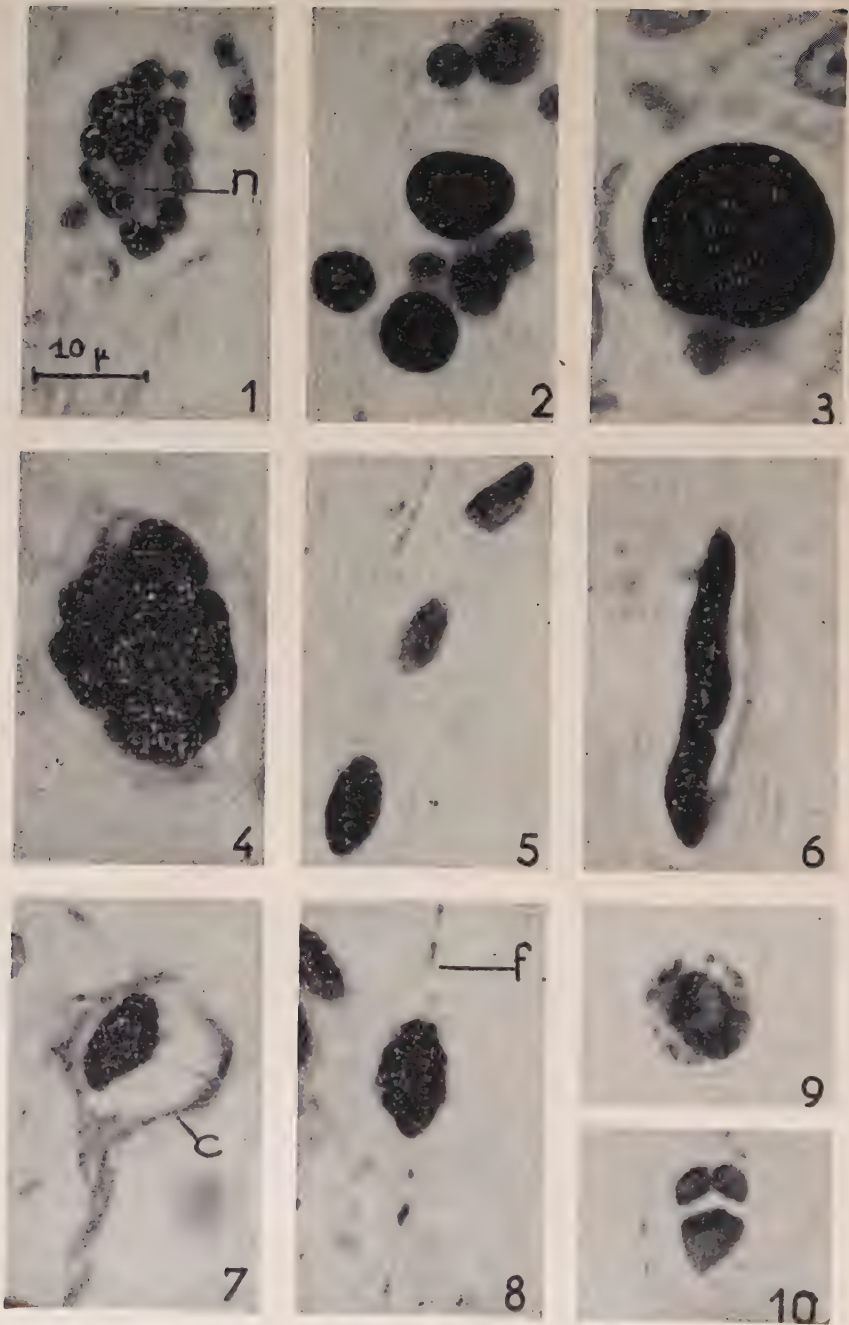


PLANCHE 1

rone donné est directement proportionnel à l'étendue du territoire dépendant de ce neurone et à la complexité de ses connections (RETZIUS, KÖLLIKER, LÉVI etc...) et que, à la différence des cellules somatiques, la taille du corps cellulaire de nombreux neurones homologues varie proportionnellement à la taille de l'organisme, du moins dans une même classe zoologique (LÉVI 1935, 1954; etc...) Ces règles paraissent confirmées par la taille des cellules neurosécrétoires et, particulièrement, de leurs noyaux, par ex. chez les Mammifères où nous avons procédé à quelques déterminations à ce sujet (BARRY, 1959, inédit).

MISE EN ÉVIDENCE ET MORPHOLOGIE DES SUBSTANCES NEUROSÉCRÉTOIRES. — Si l'étude des cellules neurosécrétoires a pu être faite parfois sur pièces fraîches, non fixées, examinées au microscope ordinaire (E. et B. SCHARRE 1940) sur pièces fixées et colorées par des techniques banales (VAN GIESON, MALLORY, AZAN D'HEIDENHAIN, etc...) ou par certains colorants basiques tel le bleu de toluidine (STUTINSKY 1953), sur pièces examinées en fond noir (E. et M. THOMSEN 1954), en lumière U.V. après acridine-orange (HAGEN 1955), en contraste de phase (PALAY et WISSIG 1953; DA LAGE 1957; SANO 1958) ou en contraste interférentiel (DA LAGE 1958) il s'agit là soit de procédés relativement exceptionnels soit de techniques qui ne mettent en évidence qu'une faible partie des substances neurosécrétées, sous leur aspect (neuro-sécrétat « colloïde ») le plus inconstant et ne les décèlent donc que dans une proportion infime de cas. Il en est de même, quoiqu'à un moindre degré, de la technique de HOLZER à l'acide phosphomolybdique-crystal violet qui aurait permis à POPJAK (1940) d'obtenir chez le chien des images comparables à celles de BARGMANN et coll. (1949) avec l'hématoxyline chromique-phloxine, mais qui ne paraît pas avoir été utilisée depuis, étant donné l'existence de techniques beaucoup plus satisfaisantes et électives qui décèlent les substances neurosécrétées sous leur forme pratiquement constante de neuro-sécrétat « granulaire ».

Du point de vue morphologique, c'est-à-dire en tant qu'elles sont figurables, les substances neurosécrétées peuvent revêtir schématiquement deux aspects, celui de neurosécrétat colloïde et celui de neurosécrétat granulaire. Cette distinction, peut-être trop simple, a l'avantage de correspondre à des différences non seulement morphologiques mais aussi techniques et, probablement, physiologiques; nous la conserverons donc dans ce qui suit, étant entendu dès l'abord que presque toutes les recherches concernant les substances neurosécrétoires présentes chez les Vertébrés au niveau de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire concernent le neurosécrétat de type granulaire.

PLANCHE I

NEUROSÉCRÉTION DIENCÉPHALIQUE DE SUBSTANCE COLLOÏDE

- FIG. 1. — Cellule neurosécrétoire mûriforme, renfermant des sphérules colloïdes gomoripositives (NSO de grand Rhinolophe).
- FIG. 2. — Boules colloïdes gomoripositives en situation interstitielle (NSO de grand Rhinolophe).
- FIG. 3. — Volumineuse sphère colloïde gomoripositive, en situation interstitielle (NSO de grand Rhinolophe).
- FIG. 4. — Amas colloïde polycyclique volumineux (NSO de grand Rhinolophe).
- FIG. 5 et 6. — Inclusions colloïdes fusiformes, plus ou moins allongées paraissant en voie de migration interstitielle (NSO de grand Rhinolophe).
- FIG. 7. — Inclusion colloïde intracellulaire envacuolée; dégénérescence probable du péricaryon environnant (NSO de grand Rhinolophe).
- FIG. 8. — Inclusion colloïde intra-axonique (tiers supérieur du tractus paraventriculo-hypophysaire du grand Rhinolophe).
- FIG. 9. — Goutte colloïde intra-axonique, entourée par une auréole de neurosécrétat granulaire (NSO de grand Rhinolophe).
- FIG 10. — Inclusion colloïde intra-axonique fragmentée (NSO de grand Rhinolophe).

a) *Neurosecrétat colloïde* : Le neurosecrétat colloïde, colorable en rouge par le Van Gieson (DIVRY 1934; GAUPP et SCHARRER 1935; PETERS 1936, etc...) et d'une façon générale par la plupart des techniques ordinaires (MALLORY et ses modifications; MASSON; AZAN; hémalun-safranine-orange; hémalun-éosine, etc...) a été le premier mis en évidence par SCHARRER. Il se présente sous forme de gouttelettes, gouttes, masses sphériques hyalines, réfringentes, parfois envacuolées, de nombre et taille très variables selon les cas, plus exceptionnellement sous forme de flaques irrégulières hyalines intra-cytoplasmiques ou intra-vacuolaires. Les techniques de mise en évidence élective du neurosecrétat granulaire colorent aussi généralement le neurosecrétat colloïde, mais avec des intensités très variables selon les cas et selon le degré de différenciation de la coloration.

Le neurosecrétat colloïde représente un aspect particulier des substances neurosecrétées, à la fois limité (il ne se rencontre en abondance et de façon constante que dans certaines espèces de Vertébrés inférieurs; notamment chez le crapaud *Bufo*) et inconstant (il peut chez les individus d'une même espèce, par ex. la Taupe ou le grand Rhinolophe parmi les Mammifères, s'observer avec des intensités très variables, pratiquement absent chez certains, quantitativement fourni chez d'autres).

Dans cette dernière éventualité, il se rencontre généralement le long des prolongements des cellules neurosecrétoires, exceptionnellement au niveau des corps cellulaires eux-mêmes tandis que chez le crapaud par ex. il s'observe électivement au niveau des NPO et le long de la moitié craniale des fibres du tractus préoptico-hypophysaire. Chez le Pigeon, on rencontre fréquemment au niveau des NSO et NPV de curieuses inclusions colloïdes, parfois très volumineuses, en nombre variable (jusqu'à une dizaine et plus dans une même cellule) se colorant selon le cas par la phloxine ou l'hématoxyline chronique avec toutes les teintes intermédiaires entre le violet noir et le rouge franc (BARGMANN et JACOB, 1952, BARRY 1954). Ces inclusions paraissent présentes exclusivement au niveau des péricaryons à l'inverse de ce qui s'observe selon la règle chez les divers Mammifères.

b) *Neurosecrétat granulaire* : Le neurosecrétat granulaire ou matériel neurosecrétoire proprement dit (HILD 1952, PALAY 1953; BARGMANN 1954) représente l'aspect général, pratiquement constant, des substances neurosecrétées présentes le long de la voie neurosecrétoire hypothalamo-hypophysaire. Il offre généralement un aspect finement poussiéreux de granules situés un peu au-dessus de la limite de visibilité au microscope ordinaire, souvent groupés en petits amas, plus rarement celui de grains de dimensions de l'ordre du micron et qui représentent probablement des agrégats de particules plus fines. Selon l'état physiologique il est possible que les éléments du neurosecrétat granulaire s'agglomèrent en coacervats de degré d'hydratation variable et plus ou moins coalescents encore qu'il soit difficile de déterminer ce qui, dans les aspects correspondants, résulte d'artefacts techniques.

Comme nous l'avons déjà signalé, c'est l'emploi de techniques de coloration élective du neurosecrétat granulaire qui a permis les progrès décisifs, accomplis depuis une dizaine d'années maintenant, dans l'étude de la « voie neurosecrétoire hypothalamo-hypophysaire ».

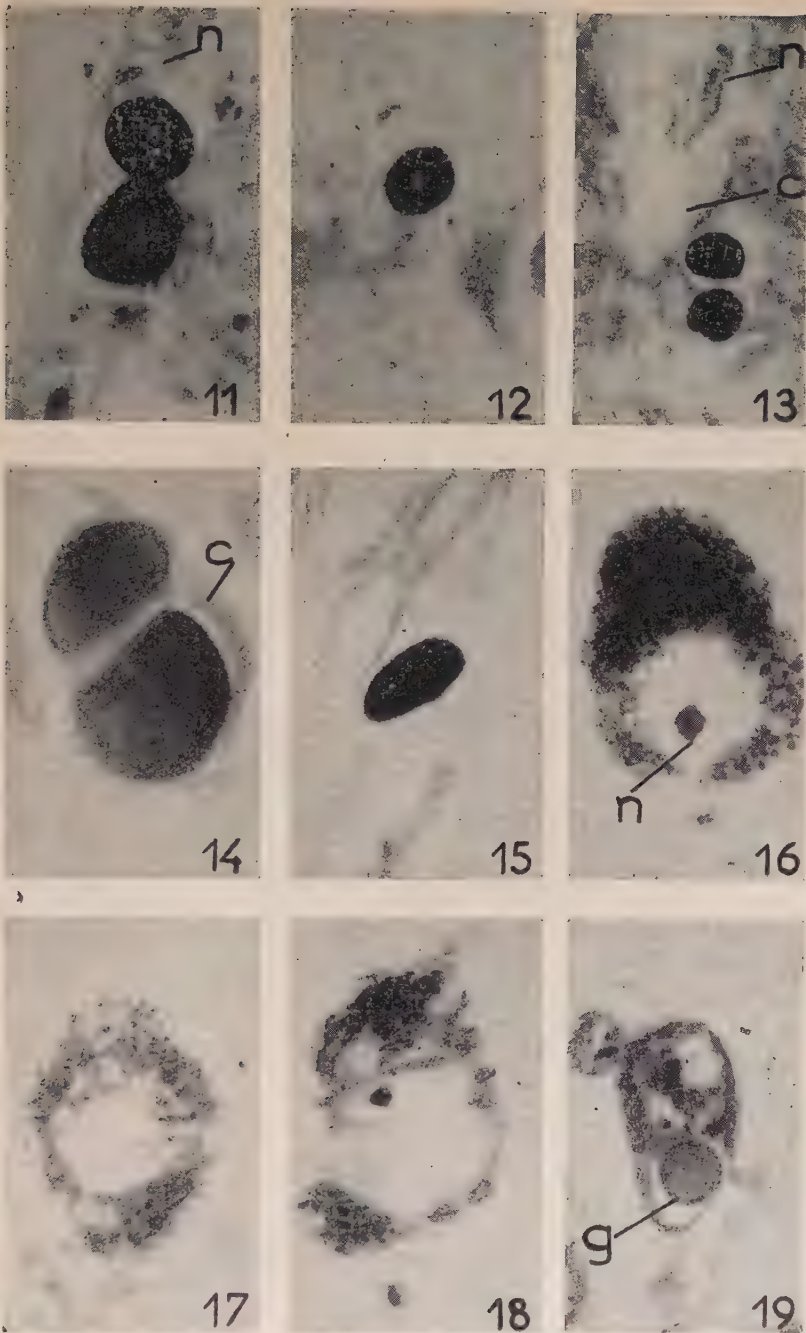


PLANCHE II

- FIG. 11. — Inclusions colloïdes intra-cellulaires; NSO du petit Rhinolophe.
 FIG. 12. — Inclusion colloïde interstitielle; NSO du petit Rhinolophe.
 FIG. 13. — Gouttes colloïdes situées au voisinage d'un adénopituicyte dont on aperçoit le noyau (n) et le cytoplasme (c); lobe nerveux de l'hypophyse du petit Rhinolophe.
 FIG. 14. — Grosse masse colloïde bipartie, de siège intra-cellulaire, au niveau du NSO de cobaye.
 FIG. 15. — Inclusion colloïde interstitielle; tige infundibulaire de cobaye.
 FIG. 16 à 18. — Cellules à granulations acidophiles de l'hypothalamus latéral du cobaye; n, nucléole.
 FIG. 19. — Cellule neurovégétative à volumineuse inclusion colloïde acidophile; région du tuber chez la souris blanche.

Nous indiquerons brièvement ci-après ces diverses techniques en commençant par celle qui, historiquement, a joué un rôle essentiel, la technique à l'hématoxyline-chromique-phloxine de GOMORI.

— *Technique de GOMORI à l'hématoxyline chromique-phloxine.* — Cette technique comporte schématiquement : une fixation spéciale par des mélanges (BOUIN; BOUIN-HOLLANDE; HELLY, etc...) à base de formol, qui rend certains éléments du neurosécrétat colorable insolubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acétone, etc...

— une post-fixation à l'étuve dans une solution de BOUIN-alun de chrome, qui diminue l'affinité de la substance de NISSL et des noyaux pour l'hématoxyline chromique et renforce celle du neurosécrétat.

— une oxydation par un mélange permanganaté-sulfurique, suivie de décoloration par une solution d'acide oxalique. Ce temps est essentiel à une bonne mise en évidence du neurosécrétat.

— une coloration par l'hématoxyline chromique qui révèle électivement la substance neurosécrétoire en violet noir. Ce temps est suivi d'une différenciation par l'alcool chlorhydrique.

— une coloration de contraste par la phloxine (rouge).

— *Technique de GOMORI à la fuchsine paraldéhyde.* — Dans des conditions techniques analogues aux précédentes (mais sans qu'il soit nécessaire de post-fixer à l'étuve dans le BOUIN-alun de chrome) la technique à la fuchsine paraldéhyde ou aldéhyde-fuchsine (AF), mise au point par GOMORI pour la coloration des cellules B des îlots de LANGERHANS, révèle électivement le neurosécrétat granulaire (HALMI 1952; DAWSON 1953; GABE 1953) auquel elle communique une teinte rouge lilas. Cette technique, qui donne peut-être des images moins agréables que la précédente, a l'avantage sur cette dernière de ne pas colorer les noyaux ni la substance de NISSL, et d'être peut-être plus sensible.

Les techniques suivantes, que nous énumérons simplement, présentent une certaine signification histochimique en ce sens qu'elles mettent en évidence un matériel riche en cystine ou cystéine protéo-liées, dont la distribution paraît exactement superposable à celle du neurosécrétat granulaire colorable par les techniques de GOMORI à l'hématoxyline chromique-phloxine et à la fuchsine paraldéhyde.

— *Technique au thioglycolate-disulfure de 2-2' dihydroxy 6-6' dinaphtyl* (BARNETT et SELIGMAN 1954; SLOPER 1954, 1955). Cette technique, plus satisfaisante que celle de PEARSE (1953) au tétrazolium en milieu alcalin, révèle électivement la cystéine protéo-liée (ou, après réduction de sa liaison disulfure par le thioglycolate, la cystine protéo-liée). L'emploi systématique préalable du thioglycolate est justifié par le fait que la fixation formolée oxyde vraisemblablement la cystéine protéo-liée en cystine (GOMORI), donc par la nécessité de réduire les ponts disulfure ainsi formés afin de pouvoir les déceler ensuite sous forme de groupements -SH.

— *Technique de HARDY au thioglycolate-ferricyanure ferrique*, modifiée par ADAMS (1956) et dont le principe est sensiblement le même que celui de la technique précédente.

— Enfin *technique d'ADAMS et SLOPER (1956) à l'acide performique bleu alcian 8GS*, dont l'emploi est devenu relativement fréquent. Cette technique est basée sur l'oxydation de la cystine en acide cystéique (sous l'influence de l'acide performique) et sa coloration consécutive par un colorant basique fort (le bleu Alcian 8GS), à un pH suffisamment bas (0,3 environ) pour empêcher l'ionisation des autres acides éventuellement présents dans les préparations et moins puissants que l'acide cystéique. Le bleu Alcian peut être remplacé par un autre colorant basique ou par le mélange crystal-violet-dextrine-résorcine-fuchsine (HUMBERSTONE). La sélectivité de la technique est facilement vérifiable par l'emploi alternatif de coupes témoins pour lesquelles l'oxydation ou la réduction a été supprimée. Toutefois cette technique, comme les précédentes d'ailleurs, n'est pas rigoureusement élective et colore d'autres substances que le matériel neurosécrétoire, notamment les lipofuscines. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

Lors des premières études faites avec les techniques de GOMORI, certains auteurs avaient employé l'expression « substance de Gomori » pour désigner le neurosécrétat

granulaire colorable par ces techniques. En réalité cette expression devait être abandonnée au bout de quelques années, dès qu'il fut évident que les techniques en question révélaient un grand nombre de substances différentes, tant chez les Invertébrés que chez les Vertébrés, ceci d'autant plus que GOMORI, créateur de ces techniques, n'était nullement responsable de leur application à l'étude des substances neurosécrétées. Les expressions de matériel « Gomori positif » ou « Gomori négatif », utilisées ensuite pour désigner les substances se colorant ou non par l'hématoxyline chromique ou la fuchsine paraldéhyde ont fait également l'objet de critiques, d'autant qu'elles ne mentionnent pas précisément lesquelles des nombreuses techniques mises au point par GOMORI sont en jeu. Nous pensons toutefois qu'elles demeurent valables, si on leur donne un sens uniquement indicatif, à condition de ne les employer que pour désigner les substances qui se colorent par l'hématoxyline chromique et la fuchsine paraldéhyde lorsque les différents temps des techniques en question sont respectés, mais qui cessent de se colorer par ces techniques lorsqu'on omet les temps de post-fixation ou d'oxydation. Les expressions matériel ou substance « AF + » ou « AF — » (de aldéhyde-fuchsin), « CHP + » ou « CHP — » (de chromhämatoxylin-phloxin), « CAH + » ou « CAH — » (de chrome-alumhématoxylin), « HC + » ou « HC — » (de hématoxyline-chromique) sont d'emploi plus récent; elles tendent généralement à se substituer aux précédentes et offrent surtout l'avantage d'éviter des périphrases.

L'origine intracellulaire des substances neurosécrétées n'est pas encore précisée de façon satisfaisante. Si le nucléole et le noyau semblent participer à leur élaboration, ce n'est sans doute que de façon indirecte, sauf peut-être dans certains cas particuliers. Il semble par contre que la substance de NISSL entretienne avec le matériel neurosécrétoire des relations particulièrement étroites, notamment que sa quantité varie en sens inverse de celle des produits neurosécrétés (E. et B. SCHARRER et SCHARRER PALAY et NILGES dans les NPO des Téléostéens; BARGMANN et coll. 1949, LEVÊQUE 1953 chez divers Mammifères etc...) ceci bien que selon WINGSTRAND (1953) l'apparition de neurosécrétat débute, dans les NSO de l'embryon de poulet de race *Leghorn* blanche, avant celle de corps de NISSL microscopiquement décelables. Les observations, encore trop peu nombreuses et incomplètes, faites au microscope électronique, semblent concorder avec l'hypothèse d'une intervention de la substance de Nissl dans l'élaboration du neurosécrétat (relation inverse entre le développement des sacs ergastoplasmiques et la charge granulaire, BARRY 1957; formation de grains de neurosécrétat à partir des sacs ergastoplasmiques, H. LEGAIT 1959). La situation des substances neurosécrétées par rapport aux cellules neurosécrétoires a fait pendant un certain temps l'objet de contestations.

En ce qui concerne le neurosécrétat colloïde, sa situation intracellulaire est indiscutable au niveau des péricaryons et au niveau de certains prolongements, aussi bien chez les Vertébrés inférieurs que chez les Mammifères; par contre il semble que, dans un certain nombre de cas, des boules ou des amas volumineux de boules colloïdes puissent se trouver en position extra-cellulaire, interstitielle (par ex. chez les Cyclostomes MAZZI 1952; chez le crapaud *Bufo*, E. SCHARRER 1953; HILD 1951; R. COLLIN et J. BARRY 1954 etc...). L'absence de documents microélectroniques ne permet d'ailleurs pas de décider s'il en est réellement ainsi ni, dans l'affirmative, comment ces produits peuvent s'infiltrer à l'intérieur des espaces, ordinairement fort étroits, du neuropilème.

La situation intracellulaire du neurosécrétat granulaire est également indiscutable; sa situation intra-neuritique est évidente dans les prolongements axoniques et dendritiques, en particulier chez les Vertébrés inférieurs, notamment les

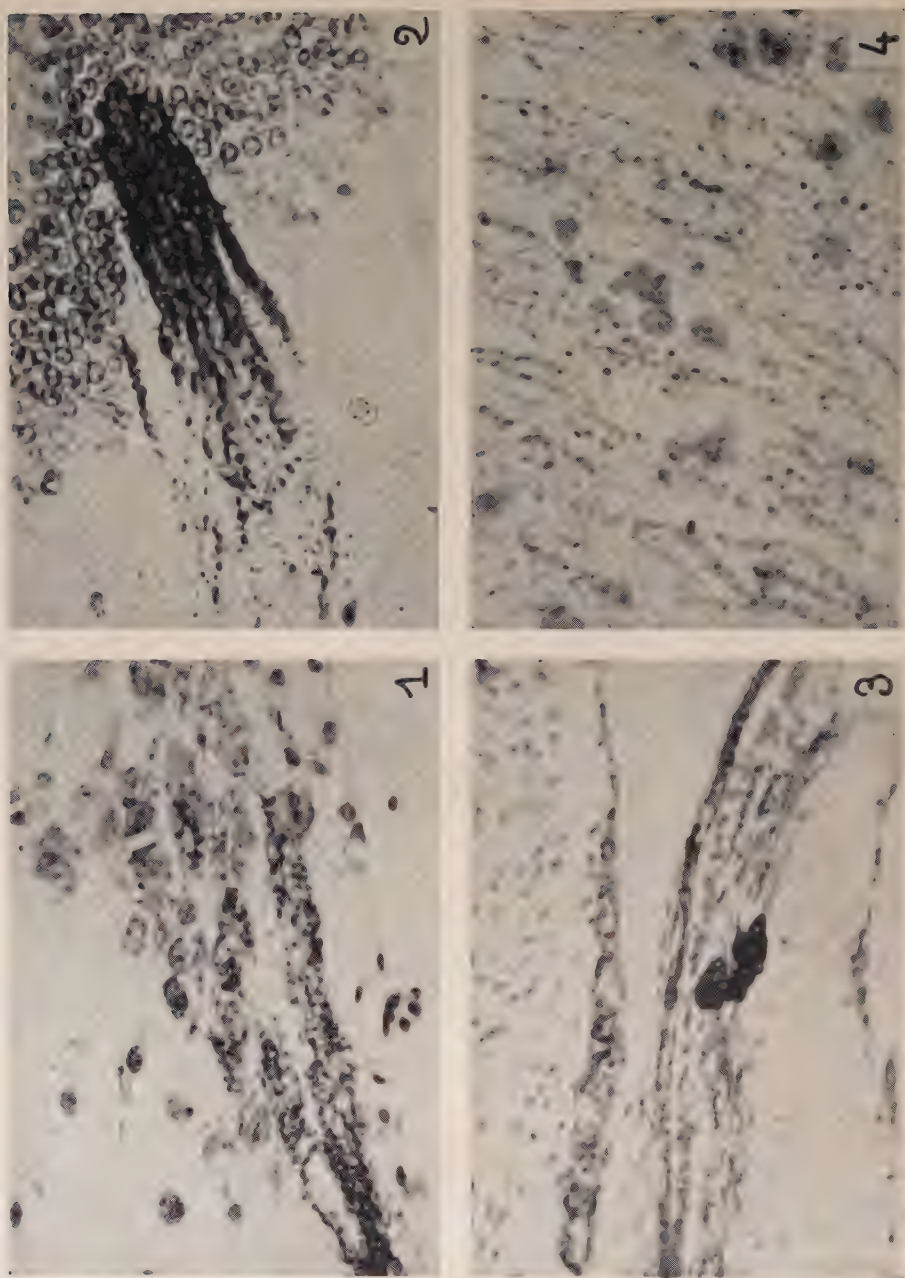


PLANCHE III

NEUROSECRETION CHEZ LA CHAUVESOURIS EN HIBERNATION (*Rhinolophus ferrum equinum*)

- FIG. 1. — Coupe frontale intéressant la partie moyenne du noyau supra-optique (NSO) et montrant de volumineux faisceaux de fibres neurosécrétoires.
- FIG. 2. — Coupe sagittale paramédiane, passant par la face interne du noyau paraventriculaire (NPV). On aperçoit un volumineux faisceau de fibres neurosécrétoires convergentes; en haut et à droite, l'épendyme ventriculaire coupé tangentiellement.
- FIG. 3. — Coupe sagittale de la tige infundibulaire. Fibres crinophores sous-épendymaires et volumineux corps de Herring polylobé, dont le diamètre atteint la moitié de celui de la tige.
- FIG. 4. — Coupe horizontale du plancher de l'infundibulum. Très sombres trajets neurosécrétoires affectant un aspect « en averse ».

Poissons (MAZZI 1952, chez les Cyclostomes et les Sélaciens) et les Amphibiens (BARGMANN et coll. 1950). Dans certains cas les granules neurosécrétoires paraissent disposés périphériquement (MAZZI 1952; PALAY 1952 chez l'Homme et les Simiens; STUTINSKY 1954 chez l'Anguille; R. COLLIN et BARRY 1954, chez le crapaud *Bufo* etc...). Quelques auteurs avaient suggéré, au début des recherches faites avec la technique à la CHP de Gomori, que les granules neurosécrétoires étaient situées à la surface des prolongements cellulaires. En réalité les examens, déjà assez nombreux, faits au microscope électronique (GREEN et VAN BREMEN 1955; PALAY 1955; DUNCAN 1955-56; BARRY 1957 etc...) ont montré que les constituants élémentaires du neurosécrétat granulaire sont toujours compris à l'intérieur de la mince membrane neuroplasmique limitant les neurites et que ces constituants offrent l'aspect de microgranules arrondis ou ovoïdes, de diamètre compris entre 100 et 300 m μ , à contenu dense généralement entouré d'une fine membrane.

NOYAUX D'ORIGINE DE LA VOIE NEUROSECRÉTOIRE HYPOTHALAMO-HYPHYSIAIRE. — Comme nous l'avons déjà signalé, les cellules neurosécrétoires CHP et AF + qui donnent naissance aux fibres de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire représentent les éléments magno-cellulaires des NPO des Vertébrés inférieurs et des NSO et NPV des Reptiles, Oiseaux et Mammifères.

Divers chercheurs (CHARLTON 1928; BERGQUIST 1932; MEYER 1935; KAPERS, HUBER et CROSBY 1936; BOON 1938 et autres) ont établi la continuité phylogénétique de ces noyaux, les NPV pouvant être considérés comme dérivant de la partie dorsale des NPO dont la division devient effective à partir des Reptiles. Nous ne retracerons pas ici la topographie de ces noyaux chez les Vertébrés inférieurs (qui ont fait notamment l'objet de nombreux travaux de SCHARRER) ni chez les Oiseaux (WINGSTRAND 1951; SCHARRER 1954; YASUDA 1955; H. LEGAIT 1955-57).

Nous rappellerons seulement que le nombre de leurs cellules est de plusieurs milliers à plusieurs dizaines de milliers chez les Mammifères : chaque NSO renfermerait environ 60.000 cellules chez l'Homme, 30 à 40.000 chez le singe et le chien, 7.000 environ chez le rat qui a fait l'objet des recherches les plus nombreuses (MAGOUN et RANSON 1939; RASMUSSEN et GARDNER 1940; MERRICK 1944; BODIAN 1951; OLIVECRONA 1957). Il semble que le nombre des cellules des NPV soit nettement inférieur, de l'ordre du quart ou du cinquième seulement (1.300 environ pour chaque NPV chez le rat, OLIVECRONA 1957). Ces chiffres correspondent en gros à ceux qui ont été calculés pour le nombre des fibres nerveuses contenues dans la tige hypophysaire (100.000 chez l'Homme, RASMUSSEN 1940; 60.000 chez le chien et le singe; 10.000 environ chez le rat).

Un caractère particulièrement frappant des noyaux neurosécrétoires est la richesse de leur vascularisation (R. COLLIN 1931; SCHARRER et GAUPP 1933, etc...). Ils possèdent en effet un réseau capillaire à mailles serrées dont les éléments entretiennent des rapports particulièrement étroits avec les cellules neurosécrétoires qui se moulent sur eux et peuvent même les entourer plus ou moins complètement. L'absence de documents microélectroniques ne permet pas de préciser l'intimité de ces relations mais les quelques observations que nous avons pu faire il y a quelques années au microscope électronique nous conduisent à penser qu'il n'existe pas d'espaces de ROBIN-VIRCHOW, ni d'interpositions névrogliales, entre la paroi capillaire et la membrane propre des cellules neurosécrétoires.

On observe assez fréquemment des cellules neurosécrétoires disséminées entre les NSO et NPV (BARGMANN et coll. 1950; GHIARA chez les Sauriens; BENOIT et ASSENEMACHER chez le Canard; H. LEGAIT 1955-57 chez la Poule Rhode-Island; nous-mêmes chez divers Mammifères, etc...).

On considère généralement ces traînées cellulaires comme des vestiges de la division

des NPO en NSO et NPV; le plus souvent elles sont situées le long d'un arc à concavité externe, étendu de l'extrémité inféro-interne des NPV aux éléments les plus internes de la portion dorsale (supra et latéro-chiasmatic) des NSO. Assez fréquemment elles présentent une zone plus dense, située légèrement en-dessus et en-dedans des NSO et désignée comme noyau supraoptique accessoire.

On a moins insisté sur le fait que de véritables migrations de cellules (se faisant semble-t-il par voie paravasculaire) peuvent se produire parfois à partir soit des NPV (c'est le cas par ex. du noyau paraventriculaire accessoire latéro-hypothalamique décrit chez le cobaye par BUGNON 1957 et BARRY et BUGNON 1958) soit à partir des NSO (comme c'est le cas par ex. chez le lérot où existent des traînées cellulaires étendues des NSO aux NPV le long d'un arc latéro-hypothalamique, à concavité interne, suivant assez exactement le trajet des artérioles vascularisant l'hypothalamus latéral; BARRY, inédit). La disposition périartériolaire de certaines cellules neurosécrétoires avait déjà été signalée chez le rat (ORTMANN 1951) mais nous a paru particulièrement parqués chez le lérot et s'observe également chez la chauve-souris et, à un degré moindre, chez le cobaye, le hérisson et le hamster.

D'une façon générale, la très grande majorité des axones issus des cellules neurosécrétoires des NPO ou des NPV entrent dans la constitution du tractus hypothalamo-hypophysaire et la plupart de ces fibres se terminent au niveau de la neurohypophyse et, plus spécialement, du lobe nerveux. Les fibres issues des cellules des NPV rejoignent généralement, au niveau de la zone antérieure du tuber, les fibres du tractus supra optico-hypophysaire, selon un trajet médial descendant ou après s'être incurvées latéralement en direction des NSO. Chez la chauve-souris *Rhinolophus* par ex. nous avons pu constater que la plupart des fibres des NPV se dirigent d'abord vers le haut, enfin latéroventralement et rejoignent les fibres du TSOH dans leur région post-chiasmique latérale.

Chez le cobaye (BUGNON 1957 et BARRY et BUGNON 1958) les NPV se prolongeant vers l'hypothalamus latéro-dorsal sous forme de NPV accessoires latéro-hypothalamiques, certaines fibres d'origine paraventriculaire gagnent le TSOH en passant à l'extérieur du fornix.

Le problème demeure en suspens de savoir s'il existe des échanges de fibres entre NSO et NPV. Selon FISHER, INGRAM et RANSON (1958) certaines fibres provenant des NPV se termineraient au niveau des NSO alors qu'OLIVECRONA (1957) estime que la plupart sinon la totalité des cellules neurosécrétoires des NPV envoient leurs axones vers l'hypophyse (dégénérescence de 75 % des éléments magnocellulaires des NPV chez le rat après section de la tige hypophysaire) et que MURAKAMI et BAN (1958) affirment qu'une partie des fibres issues des NPV, chez *Gecko japonicus*, se rendent à un réseau capillaire situé au niveau du plancher du récessus préoptique. Selon HANSTRÖM (1955) et DIEPEN et ENGELHARDT (1958), une partie des extrémités massuées observées dans la partie préchiasmatic des NSO correspondrait à la terminaison à ce niveau de fibres provenant des NPV; les capillaires du NSO jouant pour ces fibres le même rôle que les capillaires du lobe nerveux pour la plupart des fibres du TSOH.

Chez le rat, les expériences de section de la tige indiqueraient que la grande majorité (80-90 %) des cellules neurosécrétoires des NSO envoient leurs axones vers la neurohypophyse, sans que les éléments parvocellulaires soient sensiblement modifiés. Par contre la destruction des NPV chez le rat entraînerait la dégénérescence d'environ 20 % des cellules des NSO, ce qui suggérerait la possibilité que 20 % environ des cellules des NSO envoient leurs axones aux NPV (OLIVECRONA 1957).

Nous signalerons en terminant qu'il existerait chez le chien, en dehors des NSO et NPV, dans la région sous épendymaire postérieure, en avant du corps mamillaire et pour une part dans la zone du nucleus infundibularis de SPATZ et coll., des cellules bi ou pseudo-unipolaires, gomoripositives, dont les prolongements gagneraient la neurohypophyse en empruntant la pars retro-infundibularis tuberis et en formant un tractus

distinct (tractus tubéro-hypophysaire gomorphile) jusqu'à son entrée dans l'infundibulum (SANO 1955). Les cellules qui lui donnent naissance apparaîtraient encore plus nettement chez le chien ayant subi une hypophysectomie partielle avec ablation de la portion antéro-ventrale du lobe nerveux (d°).

FIBRES NEUROSECRETOIRES DE LA VOIE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE. — Les cellules neurosécrétoires des NPO et des NSO et NPV émettent des axones amyéliniques (fibres neurosécrétoires ou « neurites crinophores » R. COLLIN 1957) dont la taille diminue généralement depuis le corps cellulaire jusqu'à leur extrémité. La plupart de ces fibres se terminent au niveau du lobe nerveux, en règle générale au voisinage immédiat des capillaires sanguins (cf. ci-après).

Parfois épaisses, parfois extrêmement fines et ténues, ces fibres renferment les mêmes substances neurosécrétées que le corps cellulaire, notamment le neurosécrétat granulaire, qui revêt l'aspect de fines granulations CHP et AF +, soit dispersées de façon uniforme, soit fusionnées en masse plus ou moins homogènes, soit enfin groupées en amas circonscrits dont l'alignement produit un aspect moniliforme, en « collier de perles » ou en « grains de chapelet ». Depuis leurs noyaux d'origine ces fibres présentent successivement une portion hypothalamique (tubérienne) puis une portion neurohypophysaire, qui comporte à son tour une zone infundibulaire, une zone hilare, une zone moyenne (correspondant aux Zwischenstreifen de Romeis) et enfin une zone périvasculaire terminale (correspondant aux Verdichtungszonen de Romeis).

Selon une opinion qui tend à être acceptée unanimement, la plupart des formations désignées autrefois sous le nom de « corps de HERRING » granuleux (notamment les corps Y de ROMEIS) correspondraient à des dilatations le l'axoplasme des neurites crinophores, emmagasinant des quantités plus ou moins importantes de matériel neurosécrétoire et pourvues de neurofibrilles à disposition dispersée, moins denses que dans les segments de faible diamètre (BARGMANN 1949; BARGMANN et coll. 1950; STUTINSKY 1950, dans le prolongement de ses recherches antérieures de 1946-47; HANSTRÖM 1950-52; WAGENVOORT 1951; BODIAN 1951; HILD et ZETLER 1952; SCHARRER 1952; ROTHBALLER 1952; HILD 1954, etc...). Ces formations, contrairement aux opinions de GERSH et TARR (1935) et GERSH (1938) qui les considéraient comme des artefacts (leur technique provoquant en fait la disparition de leur substance granuleuse colorable) existent réellement *in vivo* (WINGSTRAND 1953) et présentent des dimensions variables (de l'ordre de quelques microns à quelques dizaines de microns, le plus souvent entre dix et vingt microns) et des formes très diverses (masses fusiformes sphériques ou ovoïdes, à contour polycyclique, parfois « tire-bouchonnées » comme chez le loup par ex. HANSTRÖM 1955).

Absents ou rares chez les nouveau-nés, les corps de HERRING peuvent s'observer tout le long de la voie hypothalamo-hypophysaire, depuis ses noyaux d'origine jusqu'au lobe nerveux mais se rencontrent plus particulièrement dans la moitié distale de cette voie (infundibulum, tige et lobe nerveux) avec souvent une fréquence particulière au niveau de l'infundibulum et à la périphérie du lobe nerveux.

On considère assez fréquemment que les corps de Herring sont des formations terminales (HANSTRÖM 1955; ENEMAR et HANSTRÖM 1956, dans la partie postérieure du processus infundibulaire chez le tigre et dans la partie inférieure du processus infundibulaire du ouistiti, *Callithrix penicillata*, où ils sont particulièrement nombreux et

démonstratifs; DIEPEN et ENGELHARDT 1958, etc...) mais il n'est pas exclu que certains d'entre eux soient de type latéral ou intercalaire (ce que confirment les imprégnations argentiques) ou encore se situent au niveau de bifurcations ou divisions de certains neurites.

Divers auteurs (TELLO 1911; BUCY 1929; OLIVEIRA, E. SILVA 1935, etc...) avaient interprété les corps de HERRING, granuleux comme des produits de dégénérescence nerveuse, opinion reprise récemment par E. HAGEN (1955 et années suivantes) qui les considère comme résultant de processus de neuronolyse physiologique et spontanée. HANSTRÖM (1955) adopte une position voisine lorsqu'il reprend la comparaison de WOHLFARHT entre comportement des fibres neurosécrétoires et des axones en régénérescence et écrit qu'« il serait loin d'être incorrect que d'appeler « corps de HERRING de régénération » les boursofflures irrégulières des axones en voie de croissance décrits par CAJAL et WOHLFAHRT ».

Il paraît difficile de prendre fermement position sur ce point de même que sur celui de savoir si, comme le pense BRETSCHNEIDER (1953), ces formations peuvent évoluer en se séparant de fibres neurosécrétoires au niveau de leurs extrémités (comme cela est certainement le cas au cours des processus d'hydrencéphalocrinie de substance neurosécrétoire) ou sur leur parcours.

Les examens microélectroniques ont confirmé sans équivoque possible la nature neuroplasmique des corps de Herring granuleux; ils ont montré notamment que les neurofibrilles ou, plus exactement les neurofilaments, présents au niveau des zones minces de fibres crinophores deviennent très dispersés au niveau des zones dilatées, dont la taille et la morphologie sont très variables, depuis de simples épaissements fusiformes ou arrondis jusqu'aux corps de HERRING véritables, caractérisés par une accumulation énorme de microgranules denses et présumés représenter le neurosécrétat granulaire. Tout n'est pas cependant parfaitement clair dans l'interprétation des images ainsi obtenues (GREEN et MAXWELL 1959) qui montrent la présence simultanée au niveau des corps de HERRING, en proportions variables selon les conditions physiologiques ou expérimentales, de chondriosomes typiques, de matériel de type neuroplasmique, d'éléments du type neurofilaments, de rares grains denses possédant des cloisons internes de type mitochondrial, de nombreux granules denses (représentant sans doute les composants élémentaires du neurosécrétat granulaire, DUNCAN 1955, GREEN et VAN BREEMEN 1955; PALAY 1957; BARRY 1957; FUJITA 1957, etc...) enfin de granules pâles, ayant probablement la signification de microvésicules soi-disant synaptiques et signant la nature nerveuse des fibres crinophores. Des études complémentaires seront nécessaires pour préciser, confirmer ou infirmer la signification précise de ces éléments de structure.

TERMINAISON NEUROHYPOPHYSAIRE DES FIBRES CRINOPHORES. — Arrivées au niveau de l'infundibulum, les fibres du tractus hypothalamo-hypophysaire et, notamment les fibres crinophores des NSO et NPV, convergent les unes vers les autres en réalisant un courant fibrillaire dense, particulièrement frappant sur coupes horizontales traitées par les techniques neurofibrillaires ou les techniques de Gomori à la CHP et l'AF. Ces fibres subissent ensuite une décussation en sorte qu'une proportion variable d'entre elles sont croisées (LARUELLE 1935; R. COLLIN 1937; MORATO 1939; ROUSSY et MOSINGER 1939-40; ASSENMA-CHER 1958; MARTINEZ et DANKMEIJER 1958). Nous n'examinerons ici que le problème de l'innervation du lobe nerveux.

Il semble que la plupart des fibres du tractus hypothalamo-hypophysaire (notamment des TSOH et TPVH) se terminent autour des capillaires du lobe nerveux où elles entrent dans la constitution de véritables unités neurogliovasculaires, les « plexus neurovasculaires » de MORATO (TELLO 1912; E. HAGEN 1949-1950 et LISS 1958 chez l'Homme; VASQUEZ-LOPEZ 1942, 1949 et 1953 chez le cheval et le lapin; BODIAN 1951 chez l'Opossum; STOTLER 1952 chez le chat, etc.)

La question de savoir si une partie de ces fibres se termine ou non au niveau des pituicytes demeure discutée. Niée par divers auteurs (RASMUSSEN; HAIR 1938; ROMEIS 1940, etc...) qui lui opposent soit leurs observations négatives, soit le fait que le nombre des fibres du THH est très supérieur à celui des pituicytes, soit enfin que les images interprétées en sa faveur sont de simples apparences dues à l'intrication des prolongements nerveux et gliaux dans les « Verdichtungszonen » (SLOPER 1958), l'innervation des pituicytes a été affirmée par un certain nombre de chercheurs (BUCY 1932; ROUSSY et MOSINGER 1939-40; BROOKS et GERSH 1941; VASQUEZ-LOPEZ 1942; TAVARES DE SOUZA 1943; ROMIEU et STAHL 1951; RENNELS et DRAGER 1955; LISS 1958, etc...) et certaines images microélectroniques (BARRY 1956, inédit; E. et H. LEGAIT 1958) indiquent effectivement l'intimité fréquente des contacts entre fibres crinophores et adénopituicytes.

Les examens, déjà assez nombreux, effectués au microscope électronique (GREEN et VAN BREEMEN 1955; DUNCAN 1955-56; PALAY 1955 et 1957; BARRY 1957; BARGMANN et KNOOP 1957; BARGMANN, KNOOP et THIEL 1957; E. et H. LEGAIT 1957-58; GREEN et MAXWELL 1959) ont permis de préciser la structure fine du lobe nerveux.

Chez *Tropidonotus natrix* par ex. (BARGMANN et coll. 1957), le lobe nerveux renferme de nombreuses fibres amyéliniques moniliformes, des chondriosomes et des granules de neurosécrétat mesurant de 150 à 300 m μ , ces granules pouvant parfois fusionner en formant des gouttes de neurocolloïde, de 1 à 2 μ de diamètre. Ces fibres amyéliniques atteindraient par leurs extrémités renflées la membrane basale limitant extérieurement le très mince espace périvasculaire (basale au niveau de laquelle se termineraient également de nombreuses expansions pituicytaires agranuleuses) et, vers la périphérie du lobe nerveux, la membrane basale limitant la pars buccalis.

Chez le chien et le chat (BARGMANN et KNOOP 1957) les terminaisons nerveuses amyéliniques, limitées par une mince membrane, renferment des granules de neurosécrétat d'aspect variable, parfois représentés par des sortes de vésicules vides. Certaines fibres crinophores cheminent parfois très près des pituicytes dont elles dépriment la surface, passant ainsi à proximité immédiate de leur noyau. Des aspects analogues ont été observés ultérieurement et tout-à-fait indépendamment par E. et H. LEGAIT (1957-1958).

Si les examens microélectroniques ont permis également de préciser la structure fine des pituicytes, notamment des adénopituicytes dont le cytoplasme apparaît selon les cas soit curieusement « vide » (BARRY 1957, inédit) soit pourvu de sacs ergastoplasmiques (BARGMANN et KNOOP 1957; E. et H. LEGAIT 1957-58) correspondant aux zones cytoplasmiques légèrement basophiles signalées déjà par WISLOCKI et DEMPSEY et par ROMIEU et STAHL (1950), on ne sait pas encore si les rares granulations denses, parfois rencontrées épisodiquement dans leur cytoplasme, ont un rapport quelconque avec les substances neurosécrétées présentes à l'intérieur des fibres crinophores.

La paroi endothéliale des capillaires du lobe nerveux présente des zones extrêmement minces, qui souvent ne dépassent pas les 300 Å, mais paraît généralement continue (BARGMANN et KNOOP 1957, etc...) bien que PALAY (1955 et 1957),

chez le rat, ait observé à ce niveau des séries de fenestrations ou « pores » de 100 Å de diamètre environ.

DONNÉES HISTOCHIMIQUES

NOYAUX NEUROSÉCRÉTOIRES. — a) Les cellules de l'endothélium vasculaire des capillaires des NSO et NPV possèdent une *activité phosphatasique alcaline* intense (BARGMANN et coll. 1950 : E. SCHARRER 1950) qui se manifeste notamment par la scission des glycérophosphates en milieu alcalin (SCHIEBLER 1951; GOMORI et CHESSICK 1953); chez le rat les péricytes capillaires des NSO, NPV et du lobe nerveux renfermeraient une *estérase* probablement de type peptidase ou cathepsine (PEARSE 1958).

b) Les cellules neurosécrétoires des NSO et NPV présentent une *activité phosphatasique alcaline* intense, intéressant surtout le nucléole et la membrane nucléaire, très peu le caryoplasme et le cytoplasme (BARGMANN et coll. 1950; SCHIEBLER 1951, etc...) Leur cytoplasme renfermerait de la *phosphatase acide* (ERANKÖ 1951; SLOPER 1955; IMOTO 1957; EICHNER 1958) et un enzyme scindant l'acétate d' α -naphtyl (SLOPER 1955). Elles paraissent pauvres en enzymes respiratoires, notamment en succinodeshydrogénase (SHIMIZU et al. 1957) et seraient dépourvues de peroxydases (IMOTO 1957). Elles renfermeraient par contre une *estérase non spécifique* dont le taux diminuerait quand l'activité neurosécrétoire augmente et qui interviendrait peut-être dans la synthèse de certains polypeptides sulfhydrylés présents dans les substances neurosécrétées (PEARSE 1958). Il est particulièrement intéressant de noter que les cellules neurosécrétoires des NSO et NPV contiennent de l'*acétylcholinestérase* (EICHNER 1958; PEARSE 1958) dont l'activité augmente fortement avec celle de la neurosécrétion par ex. dans les états de déshydratation (PEARSE 1958) et que la région des NSO et NPV présente un taux élevé de *choline-acétylase* (FELDBERG et VOGT 1948) enzymes dont on connaît les rôles respectifs dans le cycle « hydrolyse-resynthèse » de l'acétylcholine.

A l'intérieur du cytoplasme des cellules neurosécrétoires on a pu mettre enfin en évidence des *groupements-SH protéolés* (IMOTO 1957), de la vitamine C (d^0), des hydrates de carbone à disposition périnucléaire et en quantités plus grandes chez les animaux recevant comme boisson de l'eau salée (EICHNER 1958), des lipides de type phospholipides, plus abondants après surcharge saline (d^0), enfin des granules PAS + et Noir Soudan + situés dans la région périnucléaire et correspondant probablement en partie à des lipofuscines et en partie à des lipides (SLOPER 1955).

SUBSTANCE NEUROSÉCRÉTOIRE. — L'étude histochimique des substances neurosécrétées est surtout avancée en ce qui concerne le neurosécrétat granulaire.

a) Selon SCHIEBLER (1951) le matériel neurosécrétoire de la voie hypothalamo-hypophysaire renfermerait des protéines (réaction de MILLON positive) des glucides (PAS +) et des lipides (soudanophilie) et aurait donc la signification d'un complexe glycolipoprotéique. Cette conception est partagée par divers auteurs, notamment : HADLER, TRAMEZZANI, BEREZIN et LISON (1957) qui

considèrent que le maintien de l'intégrité chimique du neurosécrétat est lié à la présence à son niveau de composants phospholipidiques; IMOTO (1957), qui insiste par ailleurs sur la présence d'hydrate de carbone; HANDA et KUMAMOTO (1958) qui insistent également sur la présence de phospholipides (recherches chez le crapaud à l'aide du test de Baker à l'hématéine acide, combiné avec l'extraction à la pyridine et la technique de Lison au noir soudan).

D'autres auteurs, par contre, nient la présence de lipides et d'hydrates de carbone dans le matériel neurosécrétoire (SLOPER 1955; HOWE et PEARSE 1956, etc...) ainsi que celle d'ARN (HOWE et PEARSE 1956) cette dernière ayant d'ailleurs été beaucoup moins souvent affirmée. Il paraît difficile de prendre fermement position sur ce point, de même que sur la signification de la PAS positivité (épisode) du matériel neurosécrétoire ou des réactions de type « plasmal » obtenues à son niveau par certains auteurs (STAMMLER 1952).

Par contre ce qui paraît certain, c'est qu'aucune des réactions précédentes (r. de MILLON; PAS; test de BAKER; « colorations » des lipides; réaction plasmale, etc...) ne démontre tout le neurosécrétat colorable par les tests à la CHP et qu'aucune ne le démontre de façon aussi intense et aussi élective (SLOPER 1958).

b) Le matériel neurosécrétoire granulaire de la voie hypothalamo-hypophysaire renferme de la cystine et de la cystéine protéolysées (BARNETT et SELIGMAN 1954; ADAMS 1955 et SLOPER 1955-56; IMOTO 1957-58), les groupements-SH protéolysés paraissant prédominer dans les zones proximales (NSO et NPV), les groupements-S-S- protéolysés se rencontrant surtout le long du TSOH et au niveau du lobe postérieur (IMOTO 1957).

La présence de cystine dans le matériel neurosécrétoire, indiquée par les techniques histochimiques signalées précédemment, est corroborée par les études d'incorporation de la cystéine S^{35} au niveau de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire et, notamment, au niveau des NSO et NPV (ARNOTT et SLOPER 1957; SLOPER 1958).

Il n'est pas exclu pour autant que la membrane des vésicules neurosécrétoires visibles au microscope électronique ne puisse renfermer des composants phospholipidiques. Il serait intéressant par ailleurs de voir si ces membranes, après réduction par le thioglycolate, réagissent avec le chlorure de méthyle mercurique, dont on sait (BAHR et MOBERGER 1954) qu'il permet de déceler au microscope électronique les groupements-SH protéolysés.

c) Du point de vue enzymologique, diverses lécithinases digèreraient le neurosécrétat CHP + de l'hypothalamus et de l'hypophyse proprement dite (HADLER, TRAMEZZANI, BEREZIN et LISON 1957). Celui-ci serait dénaturé par ailleurs par des enzymes protéolytiques présents dans le sérum et cesserait alors d'être décelable par les techniques de coloration qui le mettent ordinairement en évidence (HANDA et KUMAMOTO 1958).

LOBE NERVEUX. — La plupart des résultats histochimiques concernant les substances neurosécrétoires et rapportés ci-dessus ont été obtenus également au niveau du lobe postérieur. Nous signalerons donc simplement ici qu'on a pu mettre en évidence de la cholinestérase spécifique et de la lipase (tributyrique) au niveau du L.P., la concentration de la cholinestérase y étant plus élevée qu'au niveau du L.A. (PASETTO 1951-52-53 et 1958). Comme nous le verrons plus loin enfin, l'étude biochimique des extraits de L.P. a fait récemment l'objet de progrès considérables.

DONNÉES PHYSIOLOGIQUES

NEUROSECRETAT ET ACTIVITÉS « POST-HYPOPHYSAIRES ». — On sait que les activités post-hypophysaires sont présentes dans les extraits de neurohypophyse chez les Vertébrés, y compris les Cyclostomes (HERRING 1913; LANZING 1954; SAWYER 1955) avec quelques variations selon les groupes (par ex. les extraits de L.P. de poissons téléostéens marins exercent chez la grenouille une action plus intense et plus durable que les extraits de L.P. de téléostéens d'eau douce, WEISEL 1958). D'une façon générale les recherches de nombreux auteurs ont permis d'établir un parallélisme relativement étroit entre quantité de matériel neurosécrétoire CHP et AF+ et activités « post-hypophysaires » dans une région donnée de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire, qu'il s'agisse de la comparaison entre plusieurs espèces ou, dans une même espèce, de stades différents du développement ou d'états physiologiques ou expérimentaux divers.

— chez le chien par ex. la voie neurosécrétoire, très riche en neurosécrétat, renferme de grandes quantités d'hormones post-hypophysaires, alors que chez l'Homme, dont la voie neurosécrétoire est pauvre en neurosécrétat, la teneur en hormones post-hypophysaires est beaucoup plus faible à égalité de prélèvements (HILD et ZETLER 1952).

— chez les rats nouveau-nés (HELLER 1947) et les enfants nouveau-nés (HELLER et ZAIMIS 1949) qui renferment de faibles quantités d'hormones post-hypophysaires la teneur en neurosécrétat colorable est très peu importante (cf. ci-après).

— chez les animaux déshydratés, dont la teneur en ADH et ocytocine est diminuée (SIMON 1934; SIMON et KARDOS 1934) on observe une chute parallèle du taux de neurosécrétat et des hormones post-hypophysaires (ORTMANN 1951; LEVÊQUE et SCHARRER 1953).

— chez la poule Rohde-Island les variations de la quantité de matériel neurosécrétoire au cours des divers états d'hypo- et d'hyperactivité de la voie neurosécrétoire se révèlent parallèles aux variations de l'activité andidiurétique des NSO et de la neurohypophyse et, à un degré beaucoup moins net, de celle des NPV (H. LEGAÏT 1959). L'hypothèse de l'origine neurosécrétoire hypothalamique des activités post-hypophysaires, suggérée par les données précédentes et d'autres que nous rapporterons plus loin, permet une interprétation simple et immédiate de la présence de ces activités dans certaines régions de l'hypothalamus, depuis les recherches anciennes d'ABEL (1924) sur les activités ocytocique (O) et pressive (P) dans l'hypothalamus antérieur chez la brebis et de SATO (1928) et TRENDELENBURG (1928) sur les activités ocytocique et antidiurétique (A) dans l'hypothalamus chez le chien, jusqu'aux travaux plus récents de MELVILLE et al. 1945 (actions O et P des NSO de chien); KOVACS et al. 1951 (dans l'hypothalamus de rat), HILD et al. 1951 et 53; SCHLICHTEGROLL 1954 (actions O et P de l'hypothalamus de chien); MORENO et al. 1955 (hypothalamus antérieur de rat); VAN DYKE et al. 1955 (actions O et A des NSO, NPV et du tuber chez le chien); ANDERSON 1956 (actions O et A des NSO, NPV et du tuber chez le chameau), etc...

En réalité, le parallélisme entre neurosécrétat et activités post-hypophysaire est surtout bien établi en ce qui concerne l'adiurétine. Selon les cas, celle-ci se rencontre pour 80 à 90 % dans le lobe nerveux et pour 2 à 20 % dans l'hypothalamus, pourcentage qui concorde avec les variations habituelles de la quantité de neurosécrétat dans les segments distal et proximal de la voie neurosécrétoire.

Les faits, par contre, sont beaucoup moins nets pour l'ocytocine, qui se rencontre surtout dans le lobe postérieur (généralement 99 %, ce pourcentage pouvant dans certaines espèces s'abaisser à 92 %). Exceptionnellement d'ailleurs, on a pu relever quelques défauts au parallélisme « quantité de neurosécrétat-

activités post-hypophysaires », même en ce qui concerne l'ADH. WINGSTRAND par ex. (1953), chez les embryons de poulet de race Leghorn blanche, a constaté l'apparition d'activités type ADH avant celle de neurosécrétat granulaire morphologiquement décelable au microscope ordinaire. Ce fait ne préjuge pas évidemment des résultats qu'aurait pu donner une étude morphologique plus fine (au microscope électronique par ex.) et ne constitue pas une objection très significative. Plus troublant, par contre, est le fait mis en évidence par HILD et ZETLER que sur pièces fixées par l'alcool-chloroforme (ou des liquides analogues) il ne devient plus possible de révéler la présence de neurosécrétat colorable par les techniques à la CHP alors que les tests physiologiques confirment la persistance dans ces préparations des activités « post-hypophysaires ». Dans ces conditions le neurosécrétat colorable ne représenterait pas tant les « hormones post-hypophysaires » que leur substrat (« Trägersubstanz » ou « carrier ») et on aboutirait à cette conséquence, assez paradoxale, que les techniques *histologiques* de mise en évidence du neurosécrétat granulaire révéleraient en réalité une composante colorable de cette substance, mais non les principes actifs qui lui sont associés. Il reste que l'interprétation des expériences de HILD et ZETLER n'est pas nécessairement univoque et que leur résultat pourrait aussi bien s'expliquer par la dissolution d'une composante colorable du neurosécrétat (ce que supposent les auteurs précités) ou par une simple modification physico-chimique de ce neurosécrétat entraînant la perte de sa colorabilité. Par ailleurs, comme il a été montré par SLOPER (1955) à l'aide de techniques plus « histochimiques », lorsque les pièces sont fixées au formol avant l'extraction, il persiste à leur niveau du matériel CHP+ et de la cystine protéolysée. Celle-ci pourrait en effet disparaître en partie par simple flottaison sur l'eau chaude de sections infiltrées par la paraffine et non préalablement fixées; par contre lorsque de telles sections sont étalées sur du BOUIN, même sans préfixation formolée, la plus grande partie de la perte de matériel CHP+ serait évitée (d°).

TRANSPORT PROXIMO-DISTAL DES SUBSTANCES NEUROSECRÉTÉES. — Le problème du transport proximo-distal des substances neurosécrétées, implicitement posé par l'hypothèse de l'origine hypothalamique des « hormones posthypophysaires », a été surtout étudié en ce qui concerne le neurosécrétat granulaire. Si, en effet, la présence de masses colloïdes a été observée épisodiquement au niveau du lobe nerveux, ces masses (à la différence du neurosécrétat granulaire et des « corps de Herring » granuleux qui s'y rattachent) s'observent surtout dans la zone proximale de la voie neurosécrétoire et représentent, comme nous l'avons déjà signalé, un aspect relativement inconstant et contingent des substances neurosécrétées. Ce sont surtout les expériences d'interruption de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire et, à un degré moindre, les observations *in vivo* et l'étude de la migration de radioisotopes, qui ont permis d'aborder de façon satisfaisante le problème du transport hypothalamofuge des substances neurosécrétées.

a) D'une façon générale les expériences d'interruption de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire et les observations de sections thérapeutiques ou de compressions pathologiques ont révélé des images d'accumulation de neurosécrétat granulaire en amont des sections ou des zones comprimées et une disparition progressive du neuro-

sécrétat en aval (DRAEGER 1949; HILD 1951; MAZZI 1951-1958; STUTINSKY 1951-53, SCHARRE et WITTENSTEIN 1952; HILD et ZETLER 1953; BENOIT et ASSENMACHER 1953; BILLENSTEIN et LEVÊQUE 1955; GAUPP et SPATZ 1955; MULLER 1955; ADAMS et SLOPER 1956; BARKER et al. 1956, etc...).

A la suite par ex. de ses expériences de section de la tige hypophysaire chez la grenouille (*Rana esculenta* et *Rana fusca*) et chez le Crapaud (*Bufo vulgaris*), HILD (1951) a noté :

- une accumulation proximale de substance neurosécrétoire;
- une dégénérescence ascendante ou proximale relativement lente (intéressant d'abord les neurites sectionnés, puis les corps cellulaires des neurones correspondants);
- une dégénérescence descendante ou distale, plus rapide et qui finit par devenir totale, désorganisant la structure fibrillaire du lobe nerveux;
- une diminution de la substance neurosécrétoire distale. Celle-ci ne serait généralement pas totale (ni chez les animaux ayant simplement subi une section de la tige ni chez ceux soumis ensuite à des expériences entraînant une demande accrue d'ADH), peut-être parce que la section de la tige entraîne aussi celle des fibres (spéciales ou neurosécrétoires) aboutissant aux pituicytes, qui interviennent probablement dans les processus de cession hémocrine de l'ADH.

Le fait que la section des fibres du TSOH entraîne une accumulation de neurosécrétat en amont et non son écoulement (objection soulevée par BAUER 1953) s'expliquerait selon HILD par l'absence à ce niveau des structures (pituicytaires?) par l'intermédiaire desquelles serait rendue possible la séparation du neurosécrétat de l'axoplasme des neurites crinophores.

Dans l'espèce humaine MÜLLER (1955) a signalé le cas d'une femme de 54 ans chez laquelle une compression de la tige par un méningiome avait entraîné une accumulation de neurosécrétat le long du THH, en amont de la zone stricturée. De même, chez des sujets ayant subi des hypophysectomies, SLOPER et ADAMS (1956) ont observé dès la 32^e heure une accumulation de matériel neurosécrétoire et de mucopolysaccharides acides réagissant avec le bleu Alcian sans oxydation performique préalable.

Chez des rats hypophysectomisés les extraits de tuber cinereum prélevés une demi-heure après l'opération présentent une activité ocytocique double de celle des extraits de tuber prélevés aussitôt après, fait qui suggère également que les principes post-hypophysaires élaborés au niveau de l'hypothalamus sont mobilisés vers la zone de décharge du lobe nerveux (SILVA MORENO et al. 1956) et qui confirme les résultats analogues antérieurs obtenus après des délais plus importants, de 5 à 14 jours (SILVA MORENO et al. 1955).

Si les observations précédentes sont généralement interprétées dans le sens de l'existence d'un transport proximo-distal des substances neurosécrétées, SPATZ (1954) leur a objecté la « différenciation polaire » générale des cellules glandulaires et les interprète simplement comme des expériences, un peu particulières, de mérotomie. Cet auteur estime en effet que dans les cellules neurosécrétoires le pôle réellement « sécréteur » est le pôle « nucléo-distal », représenté par les neurites; la section empêcherait donc simplement la sécrétion dans la partie située en aval de ces neurites (partie privée de ses relations avec le corps cellulaire) alors qu'elle aurait lieu électivement au niveau du nouveau pôle nucléo-distal créé par la section, c'est-à-dire en amont de celle-ci. Cette objection ne paraît cependant pas confirmée par les observations faites in vivo et par l'étude de l'incorporation de radioisotopes dont nous parlerons plus loin.

Avant de rapporter celles-ci, nous dirons quelques mots de deux problèmes liés aux expériences de section, celui de la dégénérescence rétrograde (ascendante) post-traumatique des cellules neurosécrétoires et celui de la « régénération » du lobe nerveux.

Les opinions demeurent partagées sur l'importance de la dégénérescence rétrograde consécutive aux sections du TSOH, les premiers observateurs (de MAIMAN 1930,

BROERS 1932, FISHER, INGRAM et RANSON 1935-38, etc... à BODIAN et MAREN 1951) ayant tendance à admettre une dégénérescence marquée, intéressant de 80 à 90 % des cellules des NSO, alors que les auteurs plus récents tendent à admettre une neuronolyse beaucoup plus discrète (par ex. STUTINSKY 1955 et MAZZI 1958).

Il est assez curieux de noter par ailleurs que, quelques exceptions mises à part (par ex. chez le furet et le singe selon ZUCKERMANN, 1957) on observe fréquemment sinon une « régénération » du lobe nerveux, du moins une « réorganisation » (HARRIS 1957) et une « revascularisation » de l'extrémité distale du segment proximal du THH. Chez les animaux hypophysectomisés il se produit souvent en effet, en quelques semaines à quelques mois, une prolifération distale des éléments du TSOH et du TPVH, avec « néoformation » d'une masse pouvant suppléer dans une certaine mesure le lobe nerveux (STUTINSKY 1951-52; BILLENSTEIN et LEVÊQUE 1955; BENSON et COWIE 1956; HILD 1956; JORGENSEN et al. 1956; MOLL 1957, etc...). Cette « neurohypophyse » néoformée paraît d'ailleurs libérer plus facilement de l'ocytocine (BENSON et COWIE 1956, chez des ratte allaitant pour la seconde fois 3 à 4 mois après hypophysectomie) que l'ADH (les animaux résistant moins bien à la surcharge saline que les sujets normaux : STUTINSKY 1955; MOREL et ANDRÉ 1956).

b) Le mécanisme généralement admis du transport proximo-distal des substances neurosécrétées est celui de courants axoplasmiques cellulifuges ayant la signification non pas de mouvements de cyclose, mais d'un écoulement d'ensemble, dans le déterminisme duquel la part n'est pas faite clairement de ce qui concerne les constituants neuroplasmiques proprement dits et de ce qui concerne une éventuelle « récrétion » hydrique, pour reprendre l'expression proposée par FREY-WYSSLING (1945) et par laquelle cet auteur désignait la phase finale (excrétoire au sens large) du transit diacellulaire de l'eau et des ions.

La notion de courants axoplasmiques formulée d'abord, semble-t-il, par YOUNG (1942) à la suite d'expériences de lésions nerveuses, puis reprise par WEISS (1944) et PALAY (1945) devait être confirmée par les expériences de WEISS et HISCOE (1948) sur les ligatures nerveuses et celles de SAMUEL et al. (1951) sur la migration de phosphoprotéines marquées. De tels courants pourraient expliquer également (SLOPER 1958) l'accumulation de cholinestérase (SAWYER 1946) et de choline-acétylase (HEBB et WAITES 1956) à l'extrémité de section de sciatiques de cobaye et de nerf sympathique cervical de mouton.

Dans le cas particulier des cellules neuroglandulaires, diverses observations ont permis de constater l'existence de courants axoplasmiques cellulifuges, in vivo (CARLISLE 1953, 1957; THOMSON 1954 chez divers Invertébrés) comme in vitro (HILD 1954, en culture de NSO et NPV de chiens). Il est particulièrement intéressant de noter (HILD 1954) que ces courants sont accélérés par l'élévation de p.o. du milieu. Plus récemment de tels courants ont été observés in vivo au niveau des neurites crinophores de la tige hypophysaire de la Baudroie, *Lophius piscatorius* (CARLISLE 1958). Dans cette espèce, la tige hypophysaire épaisse seulement de 50 microns, peut mesurer jusqu'à 3 centimètres de longueur et renferme 95 % de fibres contenant du matériel neurosécrétoire; celui-ci se déplace en direction du lobe nerveux, à la vitesse approximative de 100 à 200 μ /minute, le courant axoplasmique étant lui-même décelable indirectement en lumière polarisée du fait de sa biréfringence d'écoulement.

c) Les expériences d'ARNOTT et SLOPER (1958) ont montré par ailleurs que la (S^{35})DL cystéine, en injection intracisternale chez des rats de 50 à 60 grs, est fixée dès la 15^e minute (au maximum après 30 m.) au niveau des NSO et, à un degré moindre, au niveau des NPV, alors que la neurohypophyse

n'est marquée que beaucoup plus tard (14 heures), ce qui suggère une vitesse de transport du neurosécrétat de plusieurs millimètres par jour, en accord avec le chiffre de 2,5 mm/jour déduit par GÉRARD (1950) de l'étude de la migration des phosphoprotéines marquées dans le sciatique de rat.

Diverses considérations indirectes (SLOPER 1958) permettent de calculer des vitesses de transit neurosécrétoire d'un ordre de grandeur voisin : chez le chien par ex. dont l'éminence médiane mesure environ 3 mm. de long et renferme quelques 2.000 m.u. (U.S.P.) d'ADH (VAN DYKE et al. 1955) le taux de sécrétion basale d'ADH étant d'environ 5 m.u. U.S.P./heure (SHANNON 1952), si on admet que celui-ci correspond à la traversée de l'éminence médiane par 5 m.u. d'ADH par heure, on obtient une vitesse de transit d'environ 0,19 mm/jour.

— Le catabolisme protéique d'échantillons de substance grise étant d'environ $1/30^e$ par jour (WEISS et HISCOE 1948) le flux axonal le long d'une fibre crinophore de 1 cm devrait être par jour égal à une fraction correspondante de cette longueur, soit 0,3 mm/jour. En résumé, *il semble que la vitesse de transit des substances neurosécrétées le long de la voie hypothalamo-hypophysaire (variable sans doute selon les espèces et les conditions physiologiques) se situe entre 200 μ /minute et 0,2 mm heure.*

En définitive, on peut considérer : que la synthèse des substances neurosécrétées se fait, sinon exclusivement du moins principalement, dans la zone proximale de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire;

— que le stockage de ces substances se fait surtout dans et à partir de la zone neurohypophysaire distale (lobe nerveux), à l'issue d'un transport passif par courants axoplasmique cellulifuges. Cette dernière hypothèse, suggérée par les expériences de section, les observations in vivo et la fixation des radioisotopes, concorde parfaitement avec cette donnée générale que la neurosécrétion gomoripositive est inconstante (ou discrète) dans les parties proximales du TSOH, tandis qu'elle est constante et en quantités plus grandes dans les parties distales (tige et neurohypophyse). Elle concorde également avec le fait que, durant la période de restitution qui fait suite à la déplétion osmotique, le neurosécrétat apparaît d'abord dans les NSO et NPV (ORTMAN 1951; HILD 1954, etc...). Nous verrons plus loin que les études concernant la maturation de la voie neurosécrétoire lui sont le plus souvent favorables.

CESSION HÉMOCRINE DISTALE DES SUBSTANCES NEUROSECRÉTÉES. — On admet généralement que les substances neurosécrétées, parvenues à l'extrémité des fibres du TSOH destinées au lobe nerveux, subissent en totalité ou pour partie (du moins en ce qui concerne leurs composants à activités hormonales de type post-hypophysaire), un processus de cession hémocrine. Si certains auteurs (HAGEN 1951, 1952, 1955; DIEPEN et coll. 1954; SPATZ 1954; STÖHR 1955, etc...) considèrent ce processus de cession comme la phase ultime d'une dégénérescence « physiologique » des cellules neurosécrétoires ou, de façon moins radicale (DIEPEN et al. 1954) comme consécutif à des phénomènes de dégénérescence physiologique localisée distale ou encore comme comportant des modifications sécrétoires de type apocrine, on admet généralement qu'il s'agit d'une excrétion par mode méocrine, sans effraction apicale. Dans certains cas (HANS-

TRÖM 1952 chez la girafe; SCHARRER et FRANDSON 1954, au cours de la cession d'ADH consécutive à l'injection de tartrate de nicotine chez le chien; BARNETT 1954; E. et H. LEGAIT 1955 chez la poule Rhode-Island) il n'est pas exclu que les substances neurosécrétées puissent passer sous forme morphologiquement décelable dans les capillaires du lobe nerveux, mais il s'agit certainement d'éventualités exceptionnelles; personnellement malgré de longues et minutieuses recherches sur un matériel assez considérable, nous n'avons jamais pu observer d'images indiscutables de ce genre bien qu'il existe parfois des aspects d'interprétation délicate. Il n'apparaît pas non plus que les recherches faites au microscope électronique, dans des conditions de discrimination bien meilleures (absence pratique des effets de superposition), aient apporté quelque appui à l'hypothèse d'un tel passage.

Il paraît donc plus probable que les mécanismes de cession hémocrine des substances neurosécrétées se déroulent à un niveau plus fin que celui du microscope ordinaire et comportent un passage à l'état non figuré ou chimique, peut-être d'ailleurs à l'issue de modifications décelables des microvésicules qui constituent le neurosécrétat colorable. De telles modifications seraient sans doute voisines de celles observées au microscope électronique par DE ROBERTIS et FERREIRA (1957) au niveau de la médullo-surrénale ou de diverses synapses (DE ROBERTIS 1959).

Le rôle des pituicytes dans les processus de cession hémocrine des substances neurosécrétées demeure mal connu. Il semble que les mitoses observées à leur niveau dans diverses conditions telles que la déshydratation (HILD, ORTMANN, LEVÊQUE, etc...) les injections de DOCA, de thyroxine, etc... (STUTINSKY), les stress neurogènes (STUTINSKY et MIAHLE-VOLOSS) représentent des réactions non spécifiques, de signification physiologique douteuse (GUILLEMIN 1956). Il n'est pas exclu cependant qu'ils puissent jouer un rôle dans la libération des hormones post-hypophysaires dans le courant sanguin (HILD et ZETLER 1953) par ex. en réalisant la séparation chimique du matériel neurosécrétoire colorable et des hormones et en transférant celles-ci dans la circulation sanguine (RENNELS et DRAGER 1955). Les rapports très intimes observés au microscope électronique entre neurites crinophores et pituicytes, ainsi que les modifications présentées par ces derniers en rapport avec la charge granulaire des fibres neurosécrétoires (E. et H. LEGAIT 1957; H. LEGAIT 1959) paraissent en faveur d'une telle hypothèse. Selon certains auteurs enfin (PEARSE 1958) les mastocytes présents au niveau du lobe nerveux contiendraient une estérase pouvant faciliter le passage des hormones post-hypophysaires dans le sang.

On ne connaît pas la nature des stimulus qui déclenchent in fine la cession hémocrine de ces hormones, mais il paraît vraisemblable qu'il s'agit de potentiels d'action nerveux, propagés le long des fibres crinophores. Il se pourrait que, dans le cas particulier, ces courants provoquent des modifications des microvésicules synaptiques analogues à celles qui s'observent au niveau des synapses centrales, mais que la libération consécutive d'acétylcholine ait ici pour effet principal de modifier la perméabilité des extrémités crinophores (i.e. de la membrane neurolasmique) aux composants hormonaux du neurosécrétat granulaire. Cette hypothèse que nous proposons ici nous paraît conforme au peu que nous savons actuellement de la cytophysiologie des synapses et du rôle des intermédiaires chimiques à leur niveau.

DONNÉES BIOCHIMIQUES. — Comme le rappelait récemment ACHER (1958), « les substances actives de l'hypothalamus (forme de synthèse) ainsi que celles

du sang (forme de sécrétion) n'ont pas été obtenues à l'état suffisamment pur pour être caractérisée chimiquement. Jusqu'à présent seules ont été effectivement isolées, les substances actives se trouvant dans le lobe postérieur de l'hypophyse de bœuf et de porc ».

Pendant longtemps, les 4 activités post-hypophysaires (vaso-pressive, ocytocique, galactagogue et antidiurétique) devaient soulever un premier problème de principe, celui du nombre des substances responsables de ces activités. Si certains auteurs admettaient l'existence de 3 hormones distinctes (l'ocytocine ou pitocine ou hypophamine α ; l'adiurétine et la vaso-pressine ou pitressine, réunies parfois sous la dénomination d'hypophamine β) le débat devait surtout se circonscrire entre deux conceptions :

— celle de l'hormone unique (ABEL et coll. 1923; ABEL 1930; Mc ARTHUR 1931; VAN DYKE et coll. 1942).

— celle des deux hormones ocytocique et vaso-pressive (DUDLEY 1919, KAMM et coll. 1928; DU VIGNEAUD et coll. 1952; ACHER et FROMAGEOT 1957).

En faveur de la première hypothèse, s'inscrivent les faits :

— que le rapport vaso-pressine/ocytocine (V/O) déterminé par rapport aux standards internationaux est égal à 1 dans le lobe nerveux de nombreux animaux tels le rat, le chat, le chien, le mouton, le porc, le cheval et chez l'Homme. (SIMON 1934; HELLER et ZAIMIS 1949; WARING et LANDGREBE 1950; DICKER et TYLER 1953). Toutefois chez le jeune, le rapport V/O est supérieur à 1 (DICKER et TYLER 1953); il est également supérieur à 2 chez le rat de 5 jours pour devenir égal à 1 chez l'animal de 40 jours (ACHER 1958).

— que les stimulations électriques (HARRIS 1947), osmotiques (ABRAHAMS et PICKFORD 1954), chimique (CHAMORRO et MINZ 1954) ou physiologique (parturition) libèrent simultanément de l'ocytocine et de la vasopressine. Parfois cependant pourrait se produire une cession isolée de l'une de ces substances, par ex. de l'ocytocine durant la lactation (ACHER 1958).

En faveur de la deuxième hypothèse s'inscrivent les faits :

— que dans diverses circonstances physiologiques (croissance, lactation) l'organisme synthétise et utilise différemment les substances ocytocique et vasopressive (ACHER et FROMAGEOT 1957).

— que divers procédés de séparation ne comportant pas d'hydrolyse (cf. ci-après) permettent d'isoler deux substances actives et une protéine neutre (ACHER et FROMAGEOT 1957).

Du point de vue biochimique trois substances ont été isolées actuellement de l'hypophyse de porc et de bœuf :

— la *protéine de Van Dyke* (VAN DYKE et coll. 1942 et années suivantes) de P.M. 3.10⁴ environ, qui possède les activités ocytocique-galactagogue et vaso-pressive-antidiurétique, dans le rapport (de 1/1) où ces activités existent dans la glande;

— l'*ocytocine*, octopeptide (1) cyclique de P.M. 10³ environ, qui possède surtout les activités ocytocique et galactagogue;

— la *vasopressine*, octopeptide cyclique de P.M. 10³ environ, qui possède surtout les activités antidiurétique et vasopressive.

Des travaux biochimiques remarquables ont permis d'isoler ces deux derniers principes à l'état pur, d'établir leur formule chimique développée (DU VIGNEAUD, RESSLER, TRIPPETT, LAWLER et POPENOE, 1953; TUPPY et MICHEL 1953; ACHER et CHAUVET 1954) et de réaliser leur synthèse (DU VIGNEAUD, RESSLER, SWANN, ROBERTS, KATSOYANNIS 1954; DU VIGNEAUD, GISH, KATSOYANNIS 1954; FROMAGEOT et coll. 1954-55).

(1) L'ocytocine et la vaso-pressine renferment 9 modécules d'acides aminés mais deux de ces molécules étant représentées par de la cystine on les désigne comme octopeptides.

L'ocytocine par ex. renferme de la tyrosine, 2 molécules de cystine, unies par une liaison disulfure, de l'acide aspartique, de l'acide glutamique, de l'isoleucine, de la proline, de la leucine, de la glycine et un NH_2 terminal.

La vasopressine diffère de l'ocytocine par le remplacement de l'isoleucine par de la phénylalanine et de la leucine par de la lysine ou de l'arginine.

L'ocytocine semble avoir la même composition chez l'Homme, le bœuf, le porc, le cheval et le mouton (LIGHT et DU VIGNEAUD 1958; ACHER 1959).

La composition de la vasopressine par contre varie selon les espèces; chez le porc elle renferme un résidu de lysine (POPENOE, LAWLER et DU VIGNEAUD 1952) alors que dans la plupart des autres espèces elle paraît renfermer un résidu arginine, par ex. chez le bœuf, le cheval, le mouton et l'Homme (ACHER et CHAUVET 1953; 1957, 1959).

On ne sait pas encore si certaines activités des hormones post-hypophysaires sont liées plus spécialement à la structure générale de leur molécule (par ex. les activités ocytocique et galactagogue) ou à certains résidus aminoacidiques (par ex. les activités antidiurétique et pressive).

Il semble que l'ADH-VP soit plus sensible que l'ocytocine à l'hydrolyse enzymatique, notamment par la trypsine et la chymotrypsine.

Les mécanismes d'élaboration de l'ocytocine et de la vasopressine ne sont pas connus, mais leur synthèse totale directe à partir d'amino-acides paraît beaucoup plus probable que leur libération par hydrolyse de certaines protéines sanguines, suggérée par CROXATTO (1957).

Divers procédés peu traumatisants (électrodialyse; précipitation par l'acide trichloracétique; distributions répétées à contrecourant dans le système butanol secondaire-acide trichloracétique 0,5 %) semblent indiquer que la protéine de VAN DYKE n'est pas une substance pure, mais un produit résultant de l'association d'une protéine dépourvue des activités ocytocique-vasopressive, la *neurophysine* (ACHER et coll. 1955) avec les polypeptides hormonaux, ocytocine et vasopressine-adiurétine (ADH). Dans cette perspective, il semble qu'on puisse considérer le *neurosécrétat granulaire de la voie hypothalamo-hypophysaire* comme formé, en majeure partie, par un complexe protéique analogue à la protéine de Van Dyke (peut-être associée à des phospholipides), ce complexe comportant un *substratum colorable CHP et AF+*, représenté par la *neurophysine* (ACHER et coll. 1955) ou devant simplement sa colorabilité aux polypeptides hormonaux (LANDING et coll. 1956). Toutefois selon RIESSLING et ELMQVIST (1958), l'ADH et l'ocytocine de porc auraient des mobilités électrophorétiques différentes et ne seraient probablement pas associées à une protéine homogène mais plutôt à des protéines mobiles.

Quoiqu'il en soit de ce point particulier de l'association des hormones post-hypophysaires à une même protéine ou à des protéines différentes, les observations de SLOPER (1956) précédemment rapportées, paraissent concorder avec l'hypothèse de la fixation relativement lâche des polypeptides hormonaux aux composants protéidiques non diffusibles du *neurosécrétat*.

Le lobe nerveux renferme par ailleurs : de nombreux polypeptides dont la nature chimique précise et les propriétés physiologiques éventuelles ne sont pas encore déterminées, non plus d'ailleurs que l'origine exacte;

— de l'ACTH dont la présence soupçonnée par MOSZKOWSKA (1934) chez le bœuf, a été établie par MIAHLE-VOLOSS (1952) et retrouvée chez le porc (SIMONNET et coll. 1953) le rat (KARKUN et al. 1953-54; MIAHLE-VOLOSS 1955), le canard (MIAHLE-VOLOSS 1955), etc...

— un facteur de cession d'ACTH (ACTH-ou corticotrophin-releasing factor ou CRF, de SAFFRAN, SCHALLEY et BENFEY 1956; facteur de libération d'ACTH isolé chez le chien et le bœuf par GUILLEMIN et coll. 1956).

DESTINÉES ET MODE D'ACTION DES HORMONES POST-HYPOPHYSAIRES

On connaît assez mal la destinée des hormones post-hypophysaires et l'état sous lequel elles se trouvent dans le sang. Les hormones exogènes (comme les hormones post-hypophysaires endogènes) se retrouvent partiellement dans les urines (DALE 1909; LARSON 1935 pour l'ocytocine; LARSON 1935, 1939; HELLER et URBAN 1935; JONES et SCHLAPP 1936; HELLER 1937; INGRAM et al. 1939 pour les activités vasopressive et antidiurétique, etc...). On ne sait pas exactement si les hormones post-hypophysaires exogènes existent dans le sang sous la même forme que les hormones endogènes, mais il semble qu'elles y soient plus ou moins liées (et même dans les urines) à des composés de PM élevés, sans doute de type protéique (par ex. l'arginine vasopressine et l'ocytocine synthétique se fixent, in vitro, sur la sérum globuline de rat, THORN 1959). De telles liaisons favorisent sans doute leur transport et la conservation de leur intégrité; c'est ainsi que la stabilité de l'ADH endogène du plasma est relativement grande, en dépit de la petite concentration de l'hormone dans le sang, du pH défavorable (ADAMSON et al. 1958) et de la présence de facteurs d'hydrolyse.

Il semble que le rein et le foie (du moins chez le rat) soient les principaux sites d'élimination des hormones post-hypophysaires (GINSBURG et HELLER 1959) mais aussi ceux de leur inactivation métabolique, ces deux actions apparaissant assez rapides.

Les incertitudes qui subsistent quant à l'état des hormones exogènes et endogènes à l'intérieur de l'organisme impliquent que les résultats obtenus avec les hormones purifiées ou synthétiques ne sont pas nécessairement et toujours significatifs au point de vue physiologique (HELLER 1957).

ADIURETINE-VASOPRESSINE. — Avant d'énumérer les principales propriétés de l'ADH, nous rappellerons brièvement qu'elle existe normalement dans le sang à des concentrations très faibles pour les techniques actuelles (10 à 20 μ U/ml de sang veineux jugulaire interne chez l'Homme) et que son extraction et sa concentration à partir des urines sont délicates (absorption sur ferrocyanure de zinc, NOBLE et coll. 1939; extraction phénolique JESSUP, CARROLL et NOBLE 1958; précipitation par l'acide benzoïque, préparé par addition d'HCL et benzoate de sodium, suivie d'extraction à l'éther, etc...)

Ses dosages se font généralement à partir de tests biologiques (action antidiurétique chez le rat à hypophyse bloquée par l'alcool; action tensionnelle chez le poulet, etc...) dont l'un des plus courants est celui de l'absorption hydrique cutanée chez le crapaud. BRUNN (1921) semble avoir été le premier à montrer que les Amphibiens répondent à l'injection d'extraits neurohypophysaires de Mammifères par une absorption accrue d'eau par la peau, d'où un gain de poids qui peut servir de test pour le dosage d'ADH. Le crapaud étant plus sensible que la grenouille, BUCHBORN (1955) a développé une technique applicable aux crapauds européens (*Bufo bufo*) qui seraient sensibles entre 10 μ U et 1500 μ U d'ADH; récemment LAUBER et EVERSOLE (1959) ont proposé une modification de cette technique pour le crapaud américain (*Bufo marinus*).

Une unité d'ADH-Vasopressine correspond par définition à l'activité de 0,5 mgr. de l'extrait sec standard de lobe postérieur de bœuf.

Parmi les actions majeures de l'ADH, nous rappellerons les suivantes :

— *action antidiurétique*, liée à la diffusion passive d'eau de l'urine tubulaire vers le plasma sanguin, cette diffusion paraissant se faire électivement dans le segment grêle descendant de l'anse de HENLE, dans le tube distal (tube contourné II) et dans le canal collecteur et résultant d'une perméabilisation cellulaire accrue. Chez les Amphibiens, l'ADH agit également sur la peau (comme nous venons de le rappeler) et sur la vessie et facilite la réabsorption tubulaire de l'eau (PASQUALINI 1938; JANCOS 1955; SAWYER 1955, 1956).

Le mécanisme intime de ces diverses actions n'est pas connu certains auteurs suggérant que l'ADH interviendrait en produisant la dilatation de « micropores » préformés (KOEFOED-JOHNSEN et USSING 1953; USSING 1954; GARBY et LINDERHOLM 1954), d'autres auteurs (GINESINSKI et TITOVA 1958, chez le rat) supposant qu'elle exciterait la sécrétion d'hyaluronidase par les cellules des tubulus, d'où dépolymérisation perméabilisant la membrane de ceux-ci; il n'est pas exclu non plus, pensons-nous, que son action puisse s'exercer indirectement au niveau des composants mucopolysaccharidiques des basales épithéliale, tubulaire et endothéliale. Les effets antidiurétiques de l'ADH sont supprimés par certains composés à radicaux -SH (glutathion, cystéine et extraits d'homogénats de rein; DICKER et GREENBAUM 1958). Il existe certaines différences entre les hormones antidiurétiques des Mammifères, selon qu'elles sont du type arginine-vasopressine (chien et nombreux autres Mammifères) ou du type lysine-vasopressine (porc). C'est ainsi que chez le chien, l'arginine-VP, en injections IV, est plus active au point de vue antidiurèse (en termes de son activité vasopressive) que la lysine-VP. Chez le porc, la lysine-VP, en injections IV, est aussi ou plus active que l'arginine-VP.

Chez le rat (SAWYER 1958) la lysine-VP produit une diurèse aussi intense mais plus courte que l'arginine-VP. Il est à noter par ailleurs que le taux de filtration glomérulaire, le courant plasmatique rénal et le transfert maximum du para-amino hippurate sont beaucoup plus élevés chez le porc que chez les autres Mammifères (MUNSICK et al. 1958); enfin la clearance de la créatinine endogène chez le porc est plus faible que celle de l'inuline, ce qui suggère une réabsorption tubulaire (MUNSICK et al. 1958) très différente de ce qui a lieu chez les autres Vertébrés les mieux étudiés, qui excrètent la créatinine par filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire.

— *action vasopressive*, la plus anciennement connue des activités post-hypophysaires, encore que son intervention à l'état physiologique ait fait l'objet d'études moins nombreuses que la précédente. Peut-être pourrait-elle intervenir dans la pathogénie de certains troubles tensionnels étant donné qu'on a pu obtenir une hypertension prolongée chez le rat, par stimulation de l'hypothalamus, cette hypertension, insensible à la surrénalectomie bilatérale, à la vagotomie, la cordotomie et divers agents tels la benzyline ou l'hexamethonium, étant supprimée par les lésions de l'éminence médiane (SCHARRER et FRIEDMAN 1958).

— *actions électrolytiques*, encore mal connues, intéressant surtout le sodium, mais aussi le chlore et même le potassium.

Chez le rat la VP purifiée ne posséderait pas d'effets nets en administration unique au cours de la diurèse aqueuse ou quand la sécrétion urinaire est faible, alors qu'elle augmenterait l'excrétion de Na et K lorsqu'elle est administrée par perfusion IV au cours de la diurèse aqueuse; son administration simultanée avec de l'ocytocine stimulerait plus ou moins nettement l'excrétion de Na et K (BROOKS et PICKFORD 1957). Chez le chien en surcharge sodique, les extraits post-hypophysaires auraient un rôle favorable sur l'élimination de Na (BAÏSSET et al. 1958). Chez le chien normal l'ADH favoriserait l'excrétion de Na et de Cl au cours de la diurèse aqueuse et leur rétention

en l'absence de diurèse, tandis que chez le chien en DI elle n'augmenterait l'excrétion de Na et Cl que durant la phase de polyurie (BROOKS et PICKFORD 1958).

OCYTOCINE. — L'ocytocine, comme l'ADH, est surtout décelable, et dosable approximativement, par des tests biologiques, les uns fondés sur son action ocytocique (sur l'utérus de ratte isolé ou, mieux, l'utérus de ratte en perfusion, avec une sensibilité à 25-50 μ U), les autres sur son action galactagogue (par ex. test de la glande mammaire de lapine, sensible à 0,1 mU).

La réponse utérine à l'ocytocine est particulièrement sensible chez les animaux en oestrus (25 microunités soit 5,10⁻¹¹ gr ou 10¹⁰ molécules d'ocytocine synthétique) ou chez les animaux préparés par les oestrogènes; elle est par contre souvent diminuée ou inhibée par la progestérone (KNAUS 1934; ROBSON 1947, etc...). Dans le sérum de femme enceinte existerait une « ocytocinase » susceptible de l'inactiver (VON FEKETE 1930; WERLE et al. 1941; WOODBURY et al. 1946; PAGE 1946; HAWKER 1955, etc...) mais dont le taux diminuerait au cours des dernières semaines de la grossesse (TYLER 1955).

L'action utérine de l'ocytocine a été invoquée pour expliquer :

— l'*ascension spermatique* dans les voies génitales femelles, celle-ci apparaissant plus rapide que le transport qui résulterait simplement des mouvements propres des spermatozoïdes (HARTMANN et BALL 1930 et BLANDAN 1945 chez la ratte; FLOREY et WALTON 1932 chez le cobaye; EVANS 1933 chez la chienne; KREHBIEL et CARSTENS 1939 chez la lapine; STARKE chez la brebis; VAN DEMARK et MOELLER (1951) chez la vache, etc...), ces mouvements se faisant d'ailleurs plus ou moins au hasard (ROTSCHILD 1953) et l'ascension spermatique se produisant encore avec des spermatozoïdes immobiles (VAN DEMARK et MOELLER 1951).

L'ocytocine, appliquée à l'utérus de vache isolé perfusé, y stimule l'ascension spermatique et celle de divers autres liquides (HAYS et VAN DEMARK 1952) comme elle le fait chez l'animal intact (ROWSON 1955).

La copulation paraît représenter le facteur déclanchant l'intervention de l'ocytocine; elle peut en effet déterminer une éjection lactée chez la jument (HAMMOND 1956) et chez la femme (PICKLES 1953; HARRIS et PICKLES 1953; CAMBELL et PETERSEN 1955) et entraîner des contractions utérines chez la chienne (EVANS 1935) et la vache (VAN DEMARK et HAYS, 1952, 1953).

L'excitation du col utérin chez la chèvre (ANDERSSON 1951) et la vache (VAN DEMARK et HAYS 1951), l'excitation mécanique de l'utérus chez la vache (TGETGEL 1926; PIANA et CURTO 1950; USUELLI et al. 1952), la distension de l'utérus (REYNOLDS 1930), l'excitation de la vulve (KREHBIEL et CARSTENS 1939) et l'excitation du col (FERGUSON 1941) chez la lapine provoquent une augmentation de la motricité utérine.

La copulation chez la vache (VAN DEMARK et HAYS 1933) de même que la stimulation manuelle de l'utérus et du col (FITZPATRICK et HUGHES 1956) entraînent enfin une augmentation de l'activité ocytocique dans le sang veineux jugulaire.

— l'*expulsion du fruit au cours de la parturition* qui, expérimentalement, a pu être perturbée par hypophysectomie ou destruction électrolytique de la tige (PENCHARZ et LONG 1933, 1934 chez la ratte et le cobaye; SMITH chez le singe, RANSON et coll. 1938, 1941 chez la chatte et le cobaye) et qui, dans les conditions naturelles, s'accompagne de déplétion de la neurohypophyse en ocytocine (DICKER et TYLER 1953; ACHER et FROMAGEOT 1957) ainsi que d'une augmentation de l'activité ocytocique des urines (COCKRILL et coll. 1934) et du sang (BELL et MORRIS 1934; BELL et ROBSON 1935).

Il est à noter cependant que la nécessité physiologique des interventions précédentes de l'ocytocine n'est pas absolument démontrée et que, d'autre part, la réponse utérine à cette hormone varie selon qu'il s'agit de l'utérus et des cornes utérines ou du col (NEWTON 1934 chez la chèvre, NEWTON 1937 chez le cobaye et la ratte; WOODBURY et al. 1947; SCHILD et DANFORTH 1953 dans l'espèce humaine; BONNYCASTLE et FERGUSON 1941; ADLER, BELL et KNOX 1944; SCHOFIELD 1949, 1952 chez la lapine, etc...). Schématiquement on peut dire, semble-t-il, que lors de l'oestrus les réactions de l'utérus et du col sont telles qu'elles favorisent l'ascension spermatique, alors qu'avant la parturition elles favorisent l'expulsion du contenu utérin (FITZPATRICK 1937).

Il faut cependant reconnaître avec DALE (1937) qu'on comprend assez difficilement qu'une hormone puisse produire des mouvements antipéristaltiques aussi coordonnés que ceux qui favorisent l'ascension spermatique. Il semble par ailleurs que le temps de latence de la réponse utérine à l'ocytocine (15 secondes environ) soit supérieur à celui des réponses utérines provoquées par stimulation du cervix (CROSS 1957) et que celles-ci puissent se produire encore après section de la moelle (FERGUSON 1941 chez la lapine), observations qui tendent à faire admettre, à côté d'un arc neuro-humoral, la participation de circuits locaux.

Nous ne ferons que rappeler ici l'action *galactagogue* de l'ocytocine qui se manifeste en particulier par le passage du lait dans les sinus mammaires (phénomène du « let down » des auteurs de langue anglaise) et paraît liée à la contraction des éléments myoépithéliaux tubulo-acineux et canaliculaires et à celle des fibres musculaires lisses présentes en certaines régions de la glande.

L'hypothèse d'une intervention éventuelle de l'ocytocine dans l'équilibre hydrique demeure contestée, certains auteurs tels FRASER (1937, 1942) affirmant que cette hormone exerce un effet diurétique (anti-ADH) cependant que d'autres tels VAN DYKE (1957) estiment qu'elle peut inhiber la diurèse, au même titre mais moins nettement que l'ADH.

Les actions électrolytiques de l'ocytocine sont encore assez mal connues.

Chez le rat blanc, une dose de 50 uU d'ocytocine d'un extrait neurohypophysaire purifié (renfermant moins de 2 % de VP) produirait de la polyurie et de la natriurie (CROXATTO et coll. 1954); cet effet serait aboli par l'hypophysectomie et rétabli par l'apport de DOCA (1-2 mgr/jour) et l'addition de NaCl à l'eau de boisson. Par ailleurs chez les rats hypophysectomisés recevant de la cortisone (1,5 mgr/jour) l'élimination hydrosodique consécutive à l'administration d'ocytocine serait supérieure à celle observée chez les rats normaux; enfin la surrénalectomie supprimerait l'effet de l'ocytocine (CROXATTO et coll. 1958). Ces observations tendraient à suggérer que les actions de l'ocytocine sur l'équilibre électrolytique sont indirectes et liées à des interférences au niveau cortico-surrénalien. Quoiqu'il en soit de ce point l'ocytocine qui augmente la clearance à la diiodone, et parfois l'excrétion de sodium (BROOKS et PICKFORD 1957; HELLER 1957) n'a que peu d'effets au cours de la diurèse aqueuse chez le chien mais entraînerait une nette augmentation de l'excrétion de sodium (et parfois de potassium) lorsque la sécrétion urinaire est faible (BROOKS et PICKFORD, 1957). L'ocytocine interviendrait également sur le transport de sodium et le flux net d'eau à travers la peau des Amphibiens; cette action serait plus marquée qu'avec l'ADH chez *Rana esculenta*, la différence étant moins nette chez *R. temporaria* et inexistante chez *Bufo bufo* (MOREL et al. 1958).

MODIFICATIONS EXPERIMENTALES DE LA VOIE NEUROSECRETOIRE HYPOTHALAMO-NEUROHYPOPHYSIAIRE

GÉNÉRALITÉS

Les modifications expérimentales de la voie neurosécrétoire hypothalamo-neurohypophysaire (modifications « chroniques » le plus souvent, à l'issue d'expériences de plusieurs jours à plusieurs semaines; modifications « rapides » parfois, de l'ordre de 1 à 2 jours; modifications « aiguës » plus rarement, de l'ordre de quelques minutes à 1 heure environ) ont fait l'objet d'assez nombreux travaux.

La plupart du temps ces travaux ont été faits soit dans la perspective morphologique (caractère des cellules neurosécrétoires, quantité topographie et colorabilité du neurosécrétat) soit dans la perspective physiologique (évaluation de l'activité des extraits de diverses régions de la voie neurosécrétoire; estimation des quantités d'hormones post-hypophysaires libérées dans la circulation générale), très rarement dans la double perspective morphologique et fonctionnelle.

Nous verrons plus loin quelles sont les principales difficultés d'une étude morphologique des modifications expérimentales de la voie hypothalamo-neurohypophysaire et nous signalerons simplement ici quelques-unes des difficultés liées à l'étude physiologique.

La détermination de l'activité des extraits de diverses régions de la voie neurosécrétoire d'animaux expérimentés et de témoins n'apporte évidemment que des renseignements d'ordre statique, concernant des quantités de substances. Il est donc nécessaire, pour en tirer des conclusions fonctionnelles discriminatives, de procéder à des mesures échelonnées dans le temps, entre lots d'animaux soumis à des expériences parallèles, et de les associer à des mesures de l'intensité de cession hémocrine de l'ADH-VP ou de l'ocytocine. De cette façon, la part des processus d'élaboration et de cession pourra être faite dans les chiffres bruts des diverses activités régionales étudiées.

Il faut toutefois remarquer que les mesures du taux hémocrine des hormones post-hypophysaires ne sont pratiquement jamais des mesures directes et portent soit sur les effets à distance de ces hormones (par ex. sur le rein) soit sur des tests biologiques « extra situm », à partir d'échantillons prélevés le plus souvent dans la circulation générale.

Dans le cas des effets à distance, il peut être parfois difficile de faire la part des réactions secondaires intriquées ou de facteurs vasculaires ou nerveux, voire de substances à actions « post-hypophysomimétiques » cette dernière éventualité pouvant également jouer dans le cas des tests biologiques extra situm. En dehors de l'ADH-VP, il existe en effet dans le sang des facteurs antidiurétiques dont une substance protéolysée libérable par simple dialyse et une substance libérable par protéolyse pepsique (« pepsanurine » de CROXATTO et coll. 1952) cette dernière dépourvue d'action vasopressive (à la différence de l'ADH) mais détruite par la vasopressinase (?) du sérum de femme enceinte (CROXATTO et coll. 1954). Il existe également dans le sang certaines substances à activité ocytocique, dont les divers peptides résultant de l'hydrolyse de protéines sériques ou de l'hypertensinogène, notamment l'hypertensine (qui serait un octapeptide selon SKIGGS et al. 1955) et la pepsitensine (CROXATTO et al. 1942), éventuellement la pepsitocine (CROXATTO et al.) la substance P (VON EULER 1936), la bradykinine (ROCHA E SILVA 1951) et la kallidine (WERLE 1955).

Il est à noter par ailleurs que l'ADH-VP possède, à un degré 5 à 7 fois plus

faible, les activités de l'ocytocine et que cette dernière présente inversement, une faible activité antidiurétique et vasopressive. Enfin il semble exister des différences notables entre les résultats de dosages faits sur l'animal, en fonction du mode d'administration (sous-cutané, intra veineux ou intrapéritonéal) des échantillons testés. Les tests biologiques de l'ADH-VP et de l'ocytocine soulèvent donc des problèmes de diagnostic différentiel (cf. ci-après 3^e partie), qui peuvent être résolus dans une certaine mesure en fonction des protocoles de prétraitement des échantillons prélevés et en fonction de certaines épreuves d'inactivation par ex. par le thioglycolate.

D'une façon schématique, il semble que la sensibilité pratique des divers tests de caractérisation et de dosage des hormones post-hypophysaires, dans des conditions de correction expérimentales satisfaisantes se situe aux environs de 1 μ U.

Quoiqu'il en soit de ce point, même si les tests effectués sont spécifiques et précis et portent sur des échantillons de sang veineux jugulaire interne, il reste qu'ils ne renseignent que sur des processus de « cession » et que nous ne possédons à l'heure actuelle aucun test physiologique permettant d'évaluer l'activité de synthèse hormonale « post-hypophysaire ». Peut-être l'emploi de radioisotopes permettra-t-il dans l'avenir de remédier à cette carence regrettable.

CRITÈRES MORPHOLOGIQUES DE L'ÉTAT FONCTIONNEL DES CELLULES NEUROSECRETOIRES

Les documents assez nombreux réunis depuis plusieurs années sur les modifications des cellules neurosécrétoires au cours de différents états fonctionnels permettent de dégager, avec quelque vraisemblance, certains critères morphologiques de l'état fonctionnel de ces cellules. Si l'on veut bien garder présente à l'esprit la notion de la variabilité de la charge granulaire selon les espèces animales (charge notable par ex. chez le chien, un peu moins chez le chat, faible chez le cobaye et le rat) on peut définir morphologiquement comme suit les principaux états fonctionnels des cellules neurosécrétoires :

— *Etat normal* : noyau clair, neurosécrétat granuleux et diffus, substance de NISSL en partie diffuse dans le cytoplasme, en partie marginale (ORTMANN 1951; BACHRACH chez la ratte 1957).

— *Début d'hyperfonction* : cellules remplies de neurosécrétat à corps de Nissl compacts et cellules plus grosses, dérivant des précédentes par diverses modifications de structure chimique. Dans ce dernier type on observe une diminution du neurosécrétat et une tigrolyse avec espace clair périnucléaire, ces variations étant surtout notables au niveau des NSO (BACHRACH 1957). Certains des aspects de « début d'hyperfonction » précédents nous semblent se retrouver effectivement au cours des expériences de stimulation pharmacodynamique des cellules neurosécrétoires (BUGNON 1957; BARRY et BUGNON 1958; BUGNON 1959).

— *Hyperfonction tardive* (ou prolongée) : disparition des cellules remplies de neurosécrétat; cellules dont le cytoplasme, le noyau et le nucléole montrent une augmentation de volume remarquable avec réduction considérable des substances chimiques du corps cellulaire; teneur élevée des nucléoles en ARN; modifications également nettes dans les NSO et NPV (BACHRACH 1957).

L'accord paraît à peu près réalisé actuellement sur les signes morphologiques d'activité et d'hyperactivité, notamment l'hypertrophie cellulaire (HILLARP 1949; STAHL, COTTE et SEITE; STUTINSKY 1955, etc...), l'hypertrophie nucléaire, l'hypertrophie nucléolaire, la fragmentation et la dispersion du réseau golgien

(STAHL et coll. 1954), la *chromophobie* (STUTINSKY 1955), la *chromatolyse* et la *vacuolisation*. A la suite notamment de sollicitations prolongées et excessives on observe l'apparition de vacuoles intra-neurones, volumineuses et en nombre croissant (HILD et ZETLER 1953; JEWELL 1953; STUTINSKY 1955; HANSTRÖM 1955; SHIMIZU et al. 1955, etc...) ainsi que des cellules hyperchromatiques d'aspect pycnotique (LÉVY 1955; STUTINSKY 1955; BUGON 1957; BARRY et BUGNON 1958, etc...)

— *Début de restauration* : réapparition de cellules en état de charge granulaire, élévation du taux d'ARN cytoplasmique au-dessus de la normale, réapparition de corps de Nissl périnucléaires, diminution de la masse cellulaire et abaissement du taux d'ARN nucléolaire (BACHRACH 1957).

— *Fin de restauration* (normalisation vraie) : diminution des taux d'ARN et de neurosécrétat à la normale des témoins, avec retour de ces éléments à leur disposition antérieure; réaccumulation distale de neurosécrétat dans le lobe postérieur (BACHRACH 1957).

D'une façon générale, il semble que l'activation fonctionnelle se traduise, en ce qui concerne la substance de Nissl, par une chromatolyse progressive, débutant dans la zone périnucléaire et s'étendant vers la périphérie, cependant qu'un processus des restitution parallèle s'observe lors du retour à l'état normal, débutant aussi dans la zone périnucléaire et progressant vers la périphérie. *La chromatolyse paraît être une réaction peut-être moins fidèle mais plus précoce que celle des autres organites cellulaires et précéder notamment l'hypertrophie cellulaire et la chromophobie cytoplasmique.*

Toutefois la réaction morphologique qui constitue le principal (et le plus accessible) des critères d'activité fonctionnelle des cellules neurosécrétoires nous paraît être l'augmentation de volume nucléaire.

On sait en effet depuis longtemps que les noyaux des cellules glandulaires augmentent de volume lorsque l'activité élaboratrice passe par un maximum (CASPERSSON et HOLMGREN 1934 sur les cellules hépatiques) et que ce gonflement fonctionnel nucléaire est généralement considéré comme un indice de haute activité (BENNINGHOFF 1949). Dans les cellules thyroïdiennes de rat, pour citer un exemple récent, le volume nucléaire qui est normalement de 70-80 μ^3 s'abaisse vers 60-60 μ^3 lors des états de repos (thyroxine, mégaphen) et s'élève à 80-100 μ^3 et même 150 μ^3 lors des états de stimulation par TSH ou propylthiouracil (KOCH 1958).

L'étude des mensurations nucléaires apparaît donc comme susceptible de fournir des indications intéressantes sur l'état des cellules nerveuses (HERTL 1952, 1955 sur les cellules du noyau hypothalamique ventro médian de la ratte) et sur celui des cellules neurosécrétoires (STAHL, COTTE et SEITE 1954, sur les cellules des NSO de cobaye; H. LEGAIT 1955 sur les cellules des NSO et NPV de la poule Rhode-Island, etc...) Ces mensurations peuvent porter sur le volume, la surface ou le diamètre nucléaire, calculé soit pour 100 cellules actives (diamètre « moyen » p. ex.) soit pour un nombre donné de cellules quelconques actives ou au repos (« diamètre général moyen » p. ex., calculé pour 1.000 cellules). D'une façon générale, il est indiqué de procéder aux mensurations soit dans une région donnée des NSO ou NPV (la taille des cellules variant selon la région considérée, par ex. dans les NSO de cobaye, STAHL et al. 1954) soit dans un ensemble de régions analogues des NSO ou NPV. Les mesures de volume étant difficiles à réaliser de façon exacte, le procédé à la fois le plus commode et le plus précis serait sans doute de mesurer (par planimétrie ou par pesée), la surface d'un nombre N suffisamment grand de noyaux et de procéder ensuite à des comparaisons entre les chiffres obtenus. Personnellement nous avons utilisé la technique des dessins de noyaux à la chambre claire (au grossissement stan-

drard de 2.000 environ) et la répartition de ceux-ci en classes définies par le diamètre maximum. On peut ainsi sur 100 noyaux ou plus déterminer le pourcentage des noyaux correspondant à tel diamètre, déterminer le diamètre nucléaire de plus grande fréquence et reporter les résultats sur des diagrammes dont on trouvera quelques exemples ci-après. Une certaine imprécision est évidemment introduite dans ces résultats par les noyaux dont la forme est très irrégulière ou allongée mais il ne semble pas qu'elle soit suffisamment importante pour en modifier la signification.

On avait pensé à un moment que la *quantité de neurosécrétat* pouvait servir de critère de l'activité neurosécrétoire; en fait elle traduit la résultante de plusieurs mécanismes distincts, d'élaboration, de transit, de stockage et de cession et, par ailleurs, sa signification paraît variable selon la topographie (il réapparaît par ex. en premier lieu au niveau des cellules neurosécrétoires lorsque le lobe postérieur a été soumis à des phénomènes de cession intenses et la réplétion de celui-ci demande plusieurs jours, HILD et ZETLER 1953, etc...)

Très souvent il semble bien exister une relation inverse entre l'activité neurosécrétoire et la quantité de neurosécrétat colorable présent le long de la voie hypothalamo-neurohypophysaire. Toutefois la relative indépendance des activités d'élaboration et de cession, ou du moins certains asynchronismes, expliquent que des cellules neurosécrétoires actives peuvent être pauvres en neurosécrétat (déshydratation, hyperthyroïdie, acétylcholine intracarotidienne, etc...) ou, au contraire, en renfermer des quantités notables (oestrogènes, histamine IC); de même les cellules peu actives peuvent renfermer peu de neurosécrétat (thyroïdectomie, largactil) ou bien en contenir des quantités notables (hydratation, hormones corticosurrénaïennes).

Assez généralement par ailleurs il semble que la *diminution* ou la *perte de colorabilité du neurosécrétat* précèdent sa disparition (STUTINSKY), sa présence sous forme de trajets épais ou de masse très chromophiles indiquant inversement une prédominance de l'élaboration ou du stockage sur les activités de cession.

S'il paraît certain que des actions expérimentales excessives puissent entraîner de véritables processus de dégénérescence des cellules neurosécrétoires, de même que certains traumatismes locaux de la voie hypothalamo-hypophysaire, susceptibles de produire des dégénérescences rétrogrades (dans un pourcentage de cas d'ailleurs contesté), s'il est probable aussi, comme le signale BRETSCHNEIDER (1953) et comme l'admet également HANSTRÖM, qu'il existe des processus de « sécrétion apocrine locale » (aboutissant à la formation de « complexes plasmiques anucléés » et de « noyaux libres », en réalité entourés d'un fin liseré cytoplasmique), s'il existe enfin des images d'holocrinie neurosécrétoire (par ex. au niveau des NPO de Bufo, R. COLLIN et BARRY 1954), il ne semble pas, contrairement aux affirmations de divers auteurs (OLIVEIRA E SILVA 1948; SPATZ 1951; HAGEN 1951-1955, etc.; BRETSCHNEIDER 1953) exister de processus physiologiques notables de *neuronolyse* intéressant un pourcentage élevé de cellules neurosécrétoires.

Sans opposer à de tels processus une fin de non recevoir a priori et sans tirer argument contre eux de la discrétion des images éventuelles de régénération (par amitose aboutissant à la formation de plasmodes dont nous avons d'ailleurs, après divers auteurs, signalé la présence indiscutable, voire par différenciation de cellules de type « métaneurogonies ») il faut insister sur le fait d'une part que leur importance numérique dans les conditions normales est probablement faible (HILD et ZETLER 1952; WINGSTRAND 1953; GOSLAR et TISCHENDORF 1953; BARGMANN 1954; BARRY et BUGNON 1958), certains aspects « pycnomorphes » (en réalité réversibles) pouvant être interprétés à tort comme pycnotiques, d'autre part sur le fait que si ces processus ont la signification hormonogène (non démontrée) que leur supposent SPATZ et HAGEN (1951-1955), leur participation quantitative, par voie holocrine, à l'élaboration des

substances neurosécrétées est vraisemblablement minime. En résumé, si nous admettons personnellement une certaine régénération « physiologique » des cellules neurosécrétoires, usées de par leur fonctionnement (et comme cela s'observe dans la plupart des formations glandulaires exo- et endocrines) nous ne pensons nullement que la « neuronolyse » (par usure physiologique) des cellules neurosécrétoires soit la condition *sine qua non* (ou le mode normal) de l'activité hormonogène de ces cellules ni, à supposer même que les produits de cette neuronolyse soient effectivement « hormonogènes », qu'ils interviennent de façon quantitativement notable dans les fonctions de la voie neurosécrétoire hypothalamo-neurohypophysaire.

RÉGULATION OSMOTIQUE

GÉNÉRALITÉS. — L'étude des fonctions du lobe postérieur chez les Mammifères a été essentiellement centrée, presque dès son début, sur les problèmes du métabolisme hydrique et du diabète insipide.

CUSHING (1911) semble avoir été le premier à constater que l'ablation du lobe postérieur et les traumatismes de la tige provoquent une polyurie plus ou moins durable. VELDER et FARMÍ (1913) constatèrent ensuite l'action antidiurétique des extraits post-hypophysaires dans le DI et ASCHNER (1911) et CAMUS et ROUSSY (1913) que les lésions infundibulaires sont susceptibles de causer un DI permanent (pourvu que le lobe antérieur demeure fonctionnel, VON HAMM 1918), ce que BAILEY et BRENNER devaient confirmer quelques années plus tard (1921). STARLING et VERNEY établirent peu après (1925) qu'il existe, dans les conditions physiologiques, une cession post-hypophysaire de substance antidiurétique. FISHER, INGRAM et RANSON (1938) et RANSON et MAGOUN (1938) montrèrent la possibilité d'obtenir également un DI permanent à l'issue de diverses lésions hypothalamiques (destructions électrolytiques des NSO ou section du TSOH chez le chien, le chat et le singe), observations qui devaient être confirmées par de nombreux auteurs, dont récemment ALEXANDER (1958) chez le rat soumis à la neurohypophysectomie, la cautérisation de la tige et diverses lésions hypothalamiques.

Dans un registre voisin, les expériences classiques de SIMON et KARDOS (1954), KUSCHINSKY et LIEBERT (1939) et HICKEY, HARE et HARE (1941) ont montré que la déshydratation par assoiffement entraîne chez le lapin et le cobaye une diminution de la teneur neurohypophysaire en substances actives sur l'utérus et la pression sanguine (SIMON et KARDOS) et en adiurétine (KUSCHINSKY et LIEBERT; HICKEY, HARE et HARE, confirmés par CHAMBERS et ZETLER 1952), GILMAN et GOODMAN (1937) et BOYLSTON et IVRY (1938) ayant constaté d'autre part qu'elle s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion urinaire d'ADH, supprimée d'ailleurs après lésions du TSOH ou hypophysectomie (INGRAM et coll. 1939; HICKEY et HARE 1941).

Par la suite, HILLARP (1949) devait montrer que l'hyperactivité de la fonction antidiurétique neurohypophysaire, chez le rat, est concomitante d'une réaction des cellules des NSO et NPV, notamment d'un certain degré de chromatolyse. Des conditions analogues déterminent par ailleurs diverses modifications pituitaires, notamment des mitoses (SELYE et HALL 1943; CHAMBERS 1945; DESCLIN 1947; QRTMANN 1950; HILD 1951, etc...).

L'emploi de techniques de coloration élective des substances neurosécrétées devait rapidement permettre de confirmer et préciser les données précédentes.

DÉSHYDRATATION ET SURCHARGE SALINE. — L'étude des modifications de la voie neurosécrétoire hypothalamo-neurohypophysaire au cours de la déshydratation par assoiffement ou par surcharge saline (qui entraîne une élimination accrue d'eau) a fait l'objet de nombreuses recherches ayant abouti à des résultats concordant :

— HILD (1950) sur des grenouilles placées dans des solutions salines de 1 à

2,5 % ou recevant toutes les 2 heures, en milieu sec, des injections salines hypertoniques (2 %) en intra péritonéales.

— ORTMANN (1950-51) chez des rats déshydratés durant 1 à 15 jours par suppression de l'eau de boisson ou injections quotidiennes de solutions physiologiques ou hypertoniques (5 %).

— MACHER (1952) chez des souris privées d'eau de boisson pendant 2 à 7 jours.

— EICHNER (1952), chez des rats recevant pendant 4 semaines des solutions salines de 2 à 2,5 %.

— HILD et ZETLER (1953) chez des chiens déshydratés pendant 2 semaines.

— MAZZI (1953), chez des Tritons placés 10 jours durant dans une solution de NaCl à %.

— LEVÊQUE et SCHARRER (1953), chez des rats déshydratés puis réhydratés.

— STAHL, COTTE et SEITE (1954) chez des cobayes soumis à l'ingestion de solution de NaCl à 5 % en remplacement de l'eau de boisson, ou recevant chaque jour une injection IP de 5 cc de solution de NaCl à 5 %.

— LLOYD et al. (1955) chez des rats recevant des injections intracarotidiennes de solutions hypertoniques.

— STUTINSKY (1955-59) chez des rats normaux, hypophysectomisés ou post-hypophysectomisés recevant comme boisson du sérum salé hypertonique.

— H. LEGAIT (1955) chez des poules Rhode-Island privées d'eau pendant 4 à 13 jours.

— GREEN et VAN BREMEN (1955), DE GROOT (1957) et ARIZONO et al. (1957) chez des rats assoiffés.

— KANEDA (1957), KIVALO (1957), TAMYIA (1957) et TAKAHASHI (1957) chez des chiens assoiffés.

— EDSTRÖM et EICHNER (1958) chez le rat en surcharge saline.

— RINNE et KIVALO (1958) chez le rat déshydraté, constatent semblablement :

— — une *diminution de la quantité de matériel neurosécrétoire* (ORTMANN 1950-51; HILD 1951; KRATZSCH 1951, etc...).

— des *signes d'hyperactivité cellulaire* (ORTMANN 1951; EICHNER et al. etc...) sans modifications comparables des éléments voisins nerveux (LEVÊQUE) ou épéndymaires (KOVACS et al. 1954).

Au point de vue cytochimique, on observerait par ailleurs une augmentation de l'ARN cytoplasmique et nucléolaire, associée à une diminution de sa concentration au niveau du nucléole (EDSTRÖM et EICHNER 1958) une augmentation de l'activité phosphatasique acide, avec retour à la normale après 24 heures de réhydratation (RINNE et KIVALO 1958), une diminution du taux d'estérase non spécifique et une augmentation de l'activité acétylcholinestérasique des NSO et NPV (PEARSE 1958). Il se produirait enfin une diminution de 75 % du matériel soluble dans l'éthanol et une diminution de 95 % du matériel non soluble (ALBERS et BRIGHTMAN 1959).

Selon LEVÊQUE (1958) on observerait, au niveau des 3 lobes de l'hypophyse, un nombre de mitoses plus important que décrit classiquement; leur augmentation serait particulièrement sensible dans le lobe nerveux et proportionnelle au nombre de jours de déshydratation.

L'action des solutions salines hypertoniques qui, chez le rat par ex. déterminent en injection intracarotidiennes, une diminution du taux d'ADH de l'hypothalamus et du lobe nerveux, a été mise à profit en clinique pour l'exploration de la réactivité

neurohypophysaire aux variations de pression osmotique du sang. Elle est utilisée par ex. dans le *test* de CARTER-ROBINS où la cession d'ADH consécutive à l'injection de sérum salé est évaluée par l'augmentation de densité des urines qui résulte de l'oligurie.

DÉPLÉTION SANGUINE. — La ponction artérielle de sang en quantité suffisante pour abaisser le TA à 10 mm de Hg chez le chien en surcharge hydrique s'accompagne d'une inhibition de l'excrétion d'urine, indépendamment de l'innervation rénale ou de la sécrétion d'adrénaline (RYDIN et VERNEY 1938); des effets d'antidiurèse analogues s'observent au cours de syncopes liées à une diminution du volume sanguin circulant (NOBLE, 1950; NOBLE et TAYLOR 1953) et chez le rat, après hémorragie suffisamment importante (GINSBURG et HELLER 1953; GINSBURG et BROWN 1956) ou ponction de sang par voie cardiaque (GINSBURG et HELLER 1952-53; AMES et VAN DYKE 1952). Chez des rats anesthésiés, de petits prélèvements sanguins (Icc) répétés à intervalles de 90 secondes et pratiqués sur la carotide commune ou la jugulaire externe augmentent progressivement l'activité antidiurétique du sang en provenance de la région céphalique (GINSBURG et BROWN 1957). Cet effet, absent chez l'animal hypophysectomisé, et supprimé après traitement par le thioglycolate, paraît lié davantage à la baisse de la TA qu'aux changements de volume du sang et ne s'accompagne pas de modifications notables du taux des hormones post-hypophysaires contenues dans le lobe nerveux. Cette dernière constatation ne contredit nullement l'hypothèse d'une cession d'ADH; en effet des stimuli « tropiques » affectant la cession des hormones du lobe nerveux peuvent comporter des conséquences « trophiques » concernant la réplétion de ce lobe, c'est-à-dire accroître (simultanément ou séparément) la synthèse et le transport (proximo-distal) de ces hormones. S'il paraît difficile de décider quelle conséquence de la déplétion sanguine (diminution de la masse circulante, baisse tensionnelle, etc...) est le facteur déterminant de la cession d'ADH (à supposer exclu le facteur « stress »), nous verrons plus loin que les variations de volume du sang paraissent susceptibles d'intervenir dans certaines conditions.

SURCHARGE HYDRIQUE. — Les résultats des expériences de surcharge hydrique ne sont pas aussi concordants que ceux des expériences de déshydratation ou de surcharge saline (dont le dénominateur commun est l'élévation de la pression osmotique du sang).

HILD (1950) chez des grenouilles recevant toutes les 2 heures, pendant plusieurs jours, une injection IP de 2 cc de solution de RINGER ou d'eau pure et MACHER (1953) chez des souris recevant 10 à 15 fois par jour, pendant plusieurs jours, une injection sous-cutanée de sérum physiologique ou d'eau distillée, n'observent pas de modifications notables de la voie neurosécrétoire. Toutefois, comme le note HILD, si on ne peut conclure, dans ses expériences, à une accumulation de substance neurosécrétoire (par défaut d'utilisation d'ADH) le fait n'est pas spécialement étonnant, étant donné que le lobe postérieur des témoins est déjà surchargé en substances neurosécrétoires et que les cellules neurosécrétoires doivent rester en repos lorsque le stock d'ADH est aussi important et la demande pratiquement nulle.

Par contre :

— ORTMANN (1951) chez le rat recevant des injections IP d'eau distillée ou de dextrose à 2,5 ou 10 % ou des solutions de dextrose à 5 % comme eau de boisson.

— EICHNER (1953) chez le rat recevant pendant 4 semaines de l'eau distillée comme eau de boisson et un régime hypochloruré.

— H. LEGAIT (1953) chez des poules rendues polyuriques par ingestion de dextrose à 5 ou 10 %.

ont observé une *augmentation du neurosécrétat* (retrouvée dernièrement par ANDERSSON et JEWELL, 1957, 1958) et une *diminution d'activité des cellules neurosécrétoires*. On comprend facilement que ce soit, en fait, ce dernier critère qui se révèle le plus satisfaisant.

Les données précédentes, rapprochées des expériences classiques de VERNEY (1946-47) sur l'inhibition de la diurèse par injections IC de solutions hypertoniques de NaCl (cette inhibition étant supprimée à 90 % chez l'animal post-hypophysectomisé) conduisent à admettre que certains éléments de la voie neurosécrétoire hypothalamo-neurohypophysaire (péricaryons ou extrémités crinophores) sont électivement sensibles aux variations de l'osmolarité du sang (notamment à sa teneur en sodium) et qu'ils y réagissent par une adaptation de la cession d'ADH qui permet la correction de ces variations. Que l'hydratation et la déshydratation relèvent également du même mécanisme n'est pas parfaitement clair, quoique plausible. HENRY et coll. (1956) avaient déjà noté que les solutions hypertoniques, si elles déterminent une augmentation de la P.O. sanguine entraînant une cession d'ADH d'où diminution de la diurèse, tendent d'un autre côté (dans une mesure généralement faible) à provoquer une augmentation de volume du sang et des liquides extra cellulaires, donc à mettre en jeu certains récepteurs intrathoraciques dont l'excitation tend à diminuer la diurèse. Par ailleurs la perfusion de sérum physiologique isosmotique produirait chez le chien une inhibition temporaire de la cession d'ADH (BÁLINT et PETHES 1959). Si on peut penser que dans certains cas les actions « volémiques » précédentes intéressent d'abord l'« aldostérone releasing factor », la preuve n'est pas apportée qu'elles ne puissent dans d'autres cas, intéresser directement les mécanismes de cession d'ADH. Quoiqu'il en soit, il ne semble pas que les « osmorécepteurs » mis en jeu par les variations de l'osmolarité sanguine soient représentés, comme l'avait suggéré VERNEY et comme l'avait admis momentanément JEWELL, par les vacuoles observables au niveau des péricaryons des cellules neurosécrétoires. Personnellement, il nous paraîtrait vraisemblable que ces osmorécepteurs soient représentés par l'appareil de Golgi des cellules neurosécrétoires, d'autant que ce dernier subit des modifications assez nettes lors des expériences de déshydratation et que, comme le rappelle OBERLING dans un travail récent (1959) l'appareil de GOLGI pourrait avoir pour rôle principal de régler le mouvement de l'eau et la P.O. intracellulaire, GATENBY et al. (1955) ayant par ailleurs insisté sur les similitudes qu'il présente avec les vacuoles contractiles des Protozoaires. En d'autres termes, les cellules neurosécrétoires auraient transposé, aux mécanismes homéostatiques de la régulation hydrique, une structure qui, dans les autres cellules, contrôlerait uniquement les échanges hydro-électrolytiques de la cellule et du milieu extra-cellulaire.

A côté de la surcharge hydrique, nous rappellerons que l'inhibition de la cession d'ADH peut être obtenue également par l'alcool (JEFFERS, LIVERSEY et AUSTIN; STRAUSS, ROSENBAUM et NELSON 1950; TAUROG, HARRIS et CHAIKOFF 1956).

DONNÉES PHYSIOLOGIQUES COMPARÉES. — De nombreux essais ont été faits pour évaluer le rôle de la neurohypophyse dans l'équilibre hydrique des Batraciens en utilisant l'hypophysectomie (POHLE 1920; JUNGMAN et BERNHARDT 1923; TSCHERNIKOFF 1927; STEGGERDA et JONES 1935; REY 1937; PASQUALINI 1938, etc...) mais l'ablation simultanée de l'adénohypophyse rend leur interprétation délicate étant donné que celle-ci intervient dans le métabolisme hydrique; en effet l'ablation de la

pars anterior diminue nettement ou supprime les effets cutanés des extraits neurohypophysaires (CHEN et al. 1943; LEVINSKY et SAWYER 1952) et réduit leur action antidiurétique.

HILD (1951) chez des grenouilles placées durant plusieurs jours dans des solutions salines à 1 ou 1,2 % ou soumises au dessèchement, note d'abord un appauvrissement du lobe postérieur en neurosécrétat (avec une charge minimum vers le 9^e jour), puis une augmentation en rapport avec l'adaptation des noyaux neurosécrétoires à une demande accrue d'ADH. Du fait que la cession de celle-ci suit très rapidement son élaboration la charge des cellules en neurosécrétat demeure faible.

Enfin chez des animaux placés pendant 2 heures dans des solutions salines fortement hypertoniques ou recevant des injections IP de solution hypertonique, la sollicitation se révèle trop intense pour les cellules neurosécrétoires qui présentent des signes de dégénérescence. Chez la grenouille l'hypohysectomie entraîne une diminution de la concentration de NaCl dans les muscles et liquides organiques (CICARDO 1944; FOWLER et CHESTER JONES 1955; GERSCHMAN 1943; JORGENSEN 1947), la baisse de la teneur en Cl ne paraissant pas due à une augmentation de perméabilité de la peau ni à un défaut de rétention rénale (JORGENSEN et ROSENKILDE 1957). Si on provoque une augmentation de l'absorption de Cl par greffe hypophysaire, le Cl absorbé est traité comme s'il était en excès, même s'il ne dépasse pas le taux normal.

La section du TPOH (JORGENSEN et al. 1956) chez *Bufo bufo* est suivie d'une dégénérescence du lobe nerveux qui, après 6 semaines, est réduit des 2/3 et comprend peu ou pas de neurosécrétat colorable; chez ces animaux, les réponses rénales et cutanées à la déshydratation apparaissent analogues à celles des témoins, donc indépendantes de l'activité neurohypophysaire, encore que chez les animaux opérés la déshydratation s'accompagne d'une diminution du pouvoir oligurique de leur neurohypophyse.

A l'exemple toutefois de ce qui s'observe chez les Vertébrés supérieurs, la déshydratation entraîne chez le crapaud normal une déplétion en hormones post-hypophysaires (LEVINSKY et SAWYER 1957).

Chez les poissons téléostéens, on ne note pas de réaction d'antidiurèse après injection de pitressine de Mammifères (BURGESS et al. 1933) ou d'extraits hypophysaire homologues (FONTAINE et RAFFY 1950), ou de pituitrine (BOYD et DINGWALL 1939), bien que l'hypophyse de ces poissons renferme un principe ayant un effet antidiurétique net chez la grenouille.

Toutefois, comme chez les Vertébrés supérieurs, on peut observer chez les Téléostéens des variations de la quantité de matériel neurosécrétoire, à la suite de divers stimulus osmotiques (ARVY et GABE 1954; ARVY et al. 1954; TUURALA 1957; RASQUIN et STOLL 1957; FRIDBERG et OLSSON 1959), notamment une diminution en milieu hypertonique.

Chez le poisson *Astyanax mexicanus*, les injections de pitressine, d'eau + pitressine et d'eau seule produiraient par ailleurs une augmentation du neurosécrétat dans les NPO et les noyaux latéraux du tuber mais aussi l'apparition dans certains neurones (?) du télencéphale et des lobes olfactifs de substances ayant les mêmes caractères morphologiques et tinctoriaux. Les injections de pitressine entraîneraient par ailleurs une perte de glycoprotéines par les cellules basophiles du lobe de transition de l'hypophyse, indice probable (la thyroïde n'étant pas modifiée et les surrénales s'hypertrophiant) d'une cession d'ACTH liée à l'excès d'ADH (RASQUIN et STOLL 1957).

CORRÉLATIONS HORMONALES

Si un certain nombre de données conduisent à considérer comme probable l'existence de corrélations neurosécréto-endocrines s'exerçant selon le schéma d'ensemble : voie neurosécrétoire → adénohypophyse → glandes endocrines subordonnées à l'influence des stimulines adénohypophysaires nous n'envisagerons ici que les corrélations, assez différentes, qui existent entre certaines glandes ou leurs produits actifs et les éléments de la voie neurosécrétoire hypothalamo-neurohypophysaire.

Nous laisserons d'ailleurs de côté quelques-unes d'entre elles, dont les modalités ou même la réalité sont encore insuffisamment établies, notamment celles qui concernent l'action des extraits post hypophysaires (H. LEGAIT 1955, 1959; GREEN et VAN BREMEN 1955; DE GROOT 1957, 58), de l'interméline (R. COLLIN et RACADOT 1955, non publié; H. LEGAIT 1959), du stérandryl (BUGNON 1957) de la progestérone et la paraoxypropiophénone (H. LEGAIT 1959), enfin de l'amphénone B (BARRY et LENYS 1959; H. LEGAIT 1959).

ACTIVITÉ THYROÏDIENNE ET VOIE NEUROSÉCRÉTOIRE. — a) L'hyperthyroïdie expérimentale par injection de thyroxine ou d'extrait thyroïdien s'accompagne généralement d'une diminution de la quantité de substance neurosécrétoire de la voie hypothalamo-neurohypophysaire et d'une hyperactivité des cellules neurosécrétoires (STUTINSKY chez le rat; ARVY, FONTAINE et GABE chez la truite; COURRIER et coll. 1956 chez le rat; BUGNON 1957 et BUGNON et BARRY 1958 chez le cobaye; H. LEGAIT 1955 et 1959 chez la poule Rhode-Island).

Selon H. LEGAIT l'activité neurosécrétoire (notamment au niveau des NPV) serait en général parallèle à celle du corps thyroïde, l'inverse n'étant d'ailleurs pas vérifié, ce qui impliquerait que le corps thyroïde conditionne davantage l'hypothalamus neurosécrétoire qu'il n'est conditionné par lui. Au cours du cycle annuel, chez la poule Rhode-Island, l'activité neurosécrétoire serait également parallèle à celle du corps thyroïde, et à celle des cyanophiles adénohypophysaires thyrotrophes (d°).

Le mécanisme de l'action de la thyroxine sur la voie neurosécrétoire n'est pas connu de façon précise; dans certains cas il semble agir d'une action de stimulation directe, avec augmentation momentanée du matériel neurosécrétoire (H. LEGAIT 1959) tandis que dans d'autres cas il semble s'agir d'une action indirecte, par l'intermédiaire des modifications de l'équilibre hydrique liées à l'augmentation du métabolisme basal, d'où la déplétion consécutive de matériel neurosécrétoire (RACADOT 1957; BUGNON et BARRY 1958; LEGAIT 1959). Lorsque les doses de thyroxine employées sont particulièrement élevées et administrées assez longtemps, on observe une augmentation du nombre des cellules de type dense ou d'aspect sclérotique (BARRY et BUGNON 1958) avec un état d'hypoactivité traduisant l'épuisement cellulaire (H. LEGAIT 1959).

Au cours de nos expériences (BUGNON 1957; BARRY et BUGNON 1958), nous avons constaté, chez deux de nos cobayes ayant reçu les plus fortes doses de thyroxine, une accumulation importante de corps de Herring CHP + au niveau de l'éminence médiane, en contraste frappant avec la pauvreté du segment proximal sus-jacent de la voie neurosécrétoire. Etant donné que le centre de contrôle hypothalamique présumé de la sécrétion adénohypophysaire de TSH est, chez ces animaux, en état de repos et que son action s'exerce peut être par l'intermédiaire de la substance neurosécrétoire hypothalamique, via le système porte hypothalamo-adénohypophysaire, il n'est pas exclu que l'accumulation de corps de Herring au niveau de l'éminence médiane soit la conséquence d'une inhibition de la cession de ce neurosécrétat par voie portale.

b) Les effets de l'hormone thyrotrope (TSH) sur la voie neurosécrétoire hypothalamo-neurohypophysaire semblent variables selon les espèces et la posologie, de petites doses de TSH entraînant par ex. chez la poule Rhode-Island une accumulation de matériel neurosécrétoire, cependant que des doses analogues chez le cobaye (BARRY et BUGNON 1958), ne modifient pas sensiblement l'aspect de la voie neurosécrétoire exception faite pour la région de l'éminence médiane qui présente une charge normale ou augmentée.

c) L'hypothyroïdie (par thyroïdectomie ou antithyroïdiens de synthèse) ne paraît pas entraîner de modifications aussi nettes que l'hyperthyroïdie.

Chez la truite par ex. le maintien en eau contenant de la thiourée ou l'injection d'iode¹³¹ ne produisent que des modifications discrètes (ARVY, FONTAINE et GABE 1956). Chez le rat, le méthylthiouracil (KISHUO 1957), la thyroïdectomie et le propylthiouracil (FORD 1958) entraîneraient une augmentation de la quantité de neurosécrétat dans les NSO, NPV et le lobe nerveux. Chez la poule Rhode-Island (H. LEGAIT 1959), la thyroïdectomie, le PTU et le benzylthiouracil (BTU) provoqueraient une diminution d'activité des cellules neurosécrétoires, les antithyroïdiens de synthèse déterminant par ailleurs des modifications régressives de ces éléments.

Chez le cobaye (BARRY et BUGNON 1958), nous avons constaté que l'administration quotidienne, pendant 10 jours de 2 cc de solution de basdène à 1 % dans le propylène-glycol, produit des signes d'hypoactivité neurosécrétoire avec augmentation plus ou moins nette de la quantité de matériel sécrétoire, à l'exception de la région de l'éminence médiane dont la charge neurosécrétoire paraît faible ou très faible.

D'une façon générale, les 11 cobayes mâles sur lesquels ont porté nos expériences (5 cobayes injectés de 1 à 6 jours par 1/2 mgr de thyroxine/jour; 3 cobayes injectés quotidiennement pendant 6 jours par 10 unités R.P. de TSH ou 5 unités ROWLAND PARKES; 3 cobayes injectés quotidiennement par 2 cc de solution de basdène, pendant 10 jours), nous avons constaté une diminution constante de la quantité de matériel neurosécrétoire et une augmentation de l'activité cellulaire lorsqu'on passe des sujets traités par le basdène à ceux traités par TSH et de ces derniers à ceux traités par la thyroxine. Etant donné que les cobayes thyroxinés présentent, par rapport aux sujets normaux, une thyroxinémie très élevée et, probablement, un taux sanguin de TSH abaissé; que les sujets soumis à l'action du basdène présentent une thyroxinémie abaissée avec une élévation du taux sanguin de TSH, enfin que les sujets traités par TSH possèdent sans doute des taux sanguins de TSH et de thyroxine supérieurs à la normale, les résultats que nous avons observés pourraient s'expliquer en supposant que la thyroxine d'une part et l'hormone thyrotrope d'autre part déterminant des modifications antagonistes de la voie neurosécrétoire, exception faite pour la région particulière de l'éminence médiane.

ACTIVITÉ CORTICO-SURRÉNALIENNE ET VOIE NEUROSÉCRÉTOIRE. — Le problème des relations entre cortico-surrénale et voie neurosécrétoire est particulièrement complexe et mal connu.

a) *du point de vue physiologique* il y a lieu de rappeler (GAUNT et al. 1957) que :

— L'ADH est le principal facteur humoral qui, chez les Mammifères, inhibe l'excrétion d'eau et s'oppose à la perte hydrique à travers le rein, cette hormone pouvant par ailleurs dans certaines circonstances favoriser l'élimination de Na.

— Les 17 hydroxystéroïdes (hydrocortisone-like) du cortex surrénal peuvent, selon les cas, augmenter ou diminuer l'excrétion hydrosodique, la cortisone marquée (COURRIER et ZIZINE 1956) se fixant par ailleurs électivement au niveau de la neurohypophyse.

— Les corticostéroïdes aldostérone-like représentent le principal facteur humoral inhibant l'excrétion de Na et, de ce fait, favorisant une certaine rétention hydrique mais peuvent parfois agir comme diurétiques.

— La sécrétion d'ADH est réglée d'une part par la p.o. des liquides extracellulaires et, probablement, dans une certaine mesure, par leurs changements de

volume. La sécrétion d'aldostérone est réglée de même partiellement par les concentrations électrolytiques des liquides de l'organisme et aussi, peut-être par le volume des liquides extra-cellulaires. Au contraire de l'aldostérone enfin, la sécrétion des stéroïdes hydrocortisone-like dépend étroitement du contrôle de l'ACTH.

Le tableau se complique d'ailleurs encore si on admet comme certains auteurs, que l'ADH peut jouer un rôle ACTH-libérateur, que la sécrétion d'aldostérone dépend pour une part d'une hormone d'origine (hypothalamo ?) épiphysaire à action s'exerçant électivement sur la zone glomérulaire (d'où le nom d'hormone glomérulotrope ou de glomérulotrophine proposé par FARREL 1959), enfin que les stéroïdes type hydrocortisone inhibent la libération d'ADH en agissant sur un centre hypothalamique non réglé par la tonicité extracellulaire (DINGMAN et al. 1958).

— Dans l'insuffisance surrénalienne on observe généralement un excès ou une facilitation de la cession de substance(s) se comportant vis à vis de certains tests comme l'ADH (BIRNIE et al. 1950; SLESSON 1951; LLOYD 1952; LEAF et MAMBY 1952; MIRSKY et al. 1954; GINSBURG 1954; MONTASTRUC 1954).

— Il semble que les hormones cortico-surrénales interviennent dans les mécanismes d'inactivation de l'ADH (BIRNIE 1953; GINSBURG 1954), la surrénalectomie doublant la durée de vie de l'ADH exogène et cet effet étant partiellement supprimé par la cortisone mais non par l'apport de NaCl. Il n'est pas exclu non plus que la surrénalectomie sensibilise les effecteurs de l'ADH à son action (BIRNIE et coll. 1950; LOCKETT 1952).

— L'administration d'hydrocortisone augmente le taux d'ADS (antidiuretic substance) dans l'hypothalamus et le lobe nerveux de rats normaux (LLOYD et al. 1955). La cortisone (DINGMAN 1954, chez l'animal) et l'hydrocortisone et ses analogues A' (DINGMAN 1954; DINGMAN et THORN 1955; DINGMAN et DESPOINTES 1958 chez l'Homme) peuvent inhiber la cession d'ADH.

— Enfin chez les animaux en DI (notamment après hypophysectomie ou neurohypophysectomie) la surrénalectomie n'entraîne plus la fuite de Na et la rétention habituelles de K (MONTASTRUC 1954; BAISSET et al. 1955; CHESTER JONES 1955), cependant que la surcharge saline aggrave rapidement le DI et entraîne la mort (STUTINSKY 1955) du fait sans doute que les mécanismes réactionnels normaux à cette surcharge ne peuvent plus jouer.

b) *du point de vue histophysiologique*, quelques divergences subsistent entre les auteurs :

— EICHNER (1955), chez le rat, constate que la surrénalectomie entraîne une diminution du neurosécrétat colorable et l'apparition de signes d'hyperactivité au niveau des NSO et NPV; l'apport de Na et sa privation donneraient par ailleurs des images fonctionnelles inverses au niveau des noyaux neurosécrétoires et de la glomérulaire corticale, ce qui semblerait indiquer un antagonisme entre ces structures.

— SAWYER et ROTH (1953), RENNELS et al. (1955); LLOYD et al. (1955) et GAUNT et coll. (1957) n'observent pas de modifications notables de la voie neurosécrétoire après surrénalectomie, le lobe nerveux des animaux opérés cédant toutefois plus rapidement son ADH lors de la déshydratation (GAUNT et coll. 1957).

— Par contre, KOVACS et BACHRACH (1951), STUTINSKY (1953) MALANDRA et CORBETTA (1953) CAVALLERO et al. (1954), ROTHBALLER (1956) et MALANDRA (1957) constatent, après surrénalectomie chez le rat, une diminution de matériel neurosécrétoire, en particulier au niveau du lobe postérieur. Parallèlement s'observerait une baisse de l'activité ADH des extraits neurohypophysaires (KOVACS et BACHRACH 1951; CAVALLERO et al. 1954).

— Chez le rat (STUTINSKY) l'injection de doses notables de DOCA pen-

dant une quinzaine de jours n'entraînerait que des modifications discrètes, dont quelques mitoses dans le lobe nerveux, la cortisone et l'ACTH ne paraissant pas avoir d'effets décelables. Chez le rat hypophysectomisé par contre, la cortisone produirait une diminution du neurosécrétat (BILLENSTEIN 1957).

— Chez le rat surrénalectomisé (MALANDRA 1957) l'apport de sel + cortisone permettrait le retour de l'activité ADH du lobe nerveux à la normale et l'administration de DOCA, cortisone et aldostérone pourrait entraîner une augmentation du matériel neurosécrétoire CHP +.

— H. LEGAIT (1955-1959) chez la poule Rhode-Island, note une diminution d'activité des cellules neurosécrétoires (sauf dans un cas sur 17), après injection de DOCA, de cortisone et d'ACTH, ainsi qu'une charge notable en neurosécrétat. Par ailleurs, au cours du cycle annuel, la surrénale présenterait des variations pondérales parallèles aux modifications du diamètre nucléaire des cellules des NSO et NPV, ainsi que des changements remarquables de développement, de vascularisation et de charge lipidique des cordons corticaux. D'une façon générale, chez la poule Rhode-Island, les niveaux d'activité cortico-surrénaliens seraient donc parallèles à ceux de la voie neurosécrétoire.

Nous avons étudié récemment la voie neurosécrétoire de cobayes soumis pendant 15 à 20 jours à des doses de 100mgr/kg d'amphénone B, administrée par voie sous-cutanée (5 sujets) ou par voie orale (7 sujets). Cette substance produit habituellement une inhibition de la synthèse des glucocorticoïdes avec accumulation d'enclaves lipidiques au niveau de la fasciculée, qui s'hypertrophie par ailleurs à la suite de l'augmentation de la cession d'ACTH consécutive à la baisse du taux des glucocorticoïdes circulants. Chez les animaux ayant reçu de l'amphénone par voie sous-cutané nous avons observé d'une façon générale :

— une hypertrophie corticosurrénalienne nette, avec accumulation de matériel soudanophile dans toute l'épaisseur de la fasciculée;

— une charge subnormale ou faible en matériel neurosécrétoire avec signes d'activité des cellules des NSO.

Par contre, chez les animaux ayant reçu de l'amphénone par voie orale et dont les surrénales n'avaient que très faiblement ou pas réagi nous avons observé au niveau de la voie neurosécrétoire une charge notable en matériel neurosécrétoire CHP +. Il semble donc que, d'une façon générale, la surrénalectomie et les substances à action corticolytique entraînent une diminution de la quantité de neurosécrétat colorable et, le cas échéant, des signes plus ou moins nets d'hyperractivité des cellules neurosécrétoires. Par contre le parallélisme observé par H. Legait entre activité cortico-surrénalienne et activité des cellules neurosécrétoires semble se situer dans le registre, tout différent, des relations hypothalamo-corticosurrénales, via l'adénohypophyse probablement.

Il serait intéressant de vérifier si les images d'hyper-activité cortico-surrénales secondaires à l'hyperactivité hypothalamique s'accompagnent d'une déplétion du matériel neurosécrétoire au niveau de l'éminence médiane. Les recherches que nous avons faites, en ce sens chez nos cobayes traités par l'amphénone ne nous ont pas conduits à des résultats suffisamment démonstratifs pour que nous en fassions état.

GONADES ET VOIE NEUROSECRETIOIRE. — Les recherches relatives aux corré-
lations gonado-neurosecrétoires sont assez nombreuses.

Selon CAVALLERO et al. (1954) la castration produirait chez la ratte un certain retard de la diurèse, cependant que le diéthylstilboestrol, à la dose de 1 mgr/jour pendant 10 à 23 jours, entraînerait une augmentation des activités antidiurétique et ocytocique au niveau de l'hypothalamus tandis qu'au niveau du lobe nerveux l'activité antidiurétique serait seule augmentée, l'activité ocytocique diminuant de 60 % environ (STUTINSKY 1953).

D'une façon générale, il semble que les oestrogènes :

— provoquent une augmentation du neurosecrétat colorable de la voie hypothalamo-hypophysaire (CASTALDI 1952; STUTINSKY 1953 chez le rat; H. LEGAIT 1955-1959 chez la poule Rhode-Island; BUGNON 1957 chez le cobaye).

— entraînent une hypertrophie de certaines cellules neurosecrétoires,

— favorisent la rétention de l'eau et s'accompagnent d'une augmentation de l'activité ADH des urines (SHAPIRO 1938; DREYFUS et coll. 1950; MALAGUZZI-VALERI et ZACCO 1950; GASTALDI 1956) ainsi que du taux d'ADH neurohypophysaire (STUTINSKY 1953). Dans ces conditions il semble que l'on doive supposer que l'augmentation de neurosecrétat, contrairement à ce que l'on observe le plus souvent par ailleurs, est parallèle à l'augmentation d'activité des cellules neurosecrétoires. Les variations de diamètre nucléaire des cellules neurosecrétoires conduisent en effet à penser que les oestrogènes à doses faibles et à des doses moyennes, déterminent une augmentation de l'activité neurosecrétoire (H. LEGAIT 1959). Une obscurité subsiste toutefois en ce que ces mesures caryométrique ont été faites uniquement sur les NPV dont, selon Olivecrona (1957), la participation à la régulation hydrique demeure discrète. Il est à noter par ailleurs que les images obtenues au niveau de l'appareil hypothalamo-hypophysaire après oestrogénisation rappellent celles qui s'observent au cours de la gestation, notamment dans sa seconde moitié (cf. ci-après) et qu'elles comportent également des aspects de « neurocrinie cellulaire » d'origine intermédiaire (BUGNON 1957) analogues à ceux déjà décrits par divers auteurs, en particulier par R. COLLIN. Il est à noter enfin que les oestrogènes déterminent une hypertrophie du lobe intermédiaire qui peut entraîner finalement des lésions dégénératives des NSO (WEIL et ZONDECK 1939 chez le rat; VASQUEZ-LOPEZ 1944 et RACADOT 1958 chez le Hamster). Sans doute faut-il voir dans ces diverses données l'indice d'interactions entre le lobe intermédiaire et la voie neurosecrétoire hypothalamo-hypophysaire interactions dont R. COLLIN (1957) avait suggéré qu'elles pouvaient peut-être avoir une signification physiologique générale. Il est vraisemblable que des études histophysiologiques comparées, portant par ex. sur le développement relatif du L.I. et certains caractères de la voie neurosecrétoire hypothalamo-hypophysaire (charge en neurosecrétat degré d'activité, etc...) apporteraient quelques lumières sur ce point.

— **PANCRÉAS ET VOIE NEUROSECRETIOIRE.** — Les corrélations pancréto-neurosecrétoires sont fort mal connues. Selon EICHNER (1953) les injections d'alloxane entraîneraient chez le rat une diminution du neurosecrétat hypothalamo-hypophysaire; chez le cobaye par contre (sur une série de 7 individus) nous n'avons pas observé de modifications notables de la voie neurosecrétoire hypothalamo-hypophysaire 24 ou 48 heures après injection sous-cutanée unique de doses d'alloxane de l'ordre de 100 mgr/kg.

Chez l'homme diabétique (HAGEN 1955) et chez le chien pancréatectomisé (HAGEN 1957) on pourrait observer des modifications caractéristiques de la voie neurosécrétoire, notamment, dans ce dernier cas, l'apparition d'une vacuolisation extrême des cellules des NSO avec « dégénérescence rouge » rappelant les cellules analogues observées dans certains noyaux hypothalamiques chez le sujet diabétique.

RÉACTIONS A DIVERSES AGRESSIONS

De nombreuses modifications expérimentales peuvent, si elles sont excessives ou prolongées, aboutir à des changements régressifs sévères des cellules neurosécrétoires, allant jusqu'à la vacuolisation, la perte des limites cytoplasmiques et des signes de pycnose ou de lyse nucléaire (ORTMANN 1951). Ces phénomènes sont la règle après les sections ou les lésions graves du THH et plus spécialement du TSOH (MAIMAN 1930; BROERS 1932; FISHER et coll. 1932; HEINBECKER et WHITE 1941; HICKEY et coll. 1941; PICKFORD et RITCHIE 1945 etc...) et ont été également observés entre 17 et 42 jours après hypophysectomies thérapeutiques chez l'Homme (SLOPER et ADAMS 1956). Chez la chienne gestante les lésions partielles de la neurohypophyse distale entraîneraient une altération des neurones des NPV (HAGEN 1957) et les lésions de la région distale de la zona externa infundibuli (normalement G—) provoqueraient l'apparition de fibres G+ à ce niveau (d°). Des phénomènes régressifs s'observent également après irradiation de l'hypothalamus par des doses de 1500 à 3000 r de rayons γ produits par un Betatron (observations d'ARNOLD 1954 chez le Macaque). De même chez des rats normaux et hypophysectomisés l'irradiation de l'hypothalamus par les RX, à la dose de 100, 500 et 5.000 r, déterminerait en quelques heures des modifications régressives des NSO et NPV, avec retour à la normale en 10 à 12 jours (PISANI et FUMAGALLI 1958). Après irradiation encéphalique (à la dose de 3000 r) on observerait une augmentation des granules de neurosécrétat, au bout de 24 heures dans l'hypothalamus et au bout de 3 jours dans le lobe nerveux (TANIMURA 1957). Pour TRONCONI et PECILE (1958), il se produirait une diminution de la diurèse chez le lapin soumis à irradiation hypothalamo-hypophysaire par le cobalt 60. Le phosphore 32 exercerait enfin une action toxique sur les cellules des NPO des cyprinodontes avec diminution probable de la sécrétion d'hormone gonadotrope. A un degré moindre, les agressions douloureuses retentiraient sur la voie neurosécrétoire; chez le rat par ex. elles provoqueraient une déplétion de matériel neurosécrétoire (ROTHBALLER 1953) mais ces observations n'ont pas été confirmées par GREEN et VAN BREEMEN chez le rat (1955) ni par H. LEGAIT (1959) chez la poule. Toutefois si KIVALO et ARKO (1957) n'ont pas observé non plus de diminution du neurosécrétat au cours des stressés intenses, ceux-ci produiraient une dilatation des capillaires neurohypophysaires.

Du point de vue physiologique, on sait par ailleurs que diverses actions nerveuses entraînent une inhibition de la diurèse (THÉOBALD 1934; VERNEY 1936; HATERIUS 1936-40) cette dernière n'étant pas due à des influences nerveuses directes sur le rein (elle persiste après énérvation de celui-ci, THÉOBALD et VERNEY 1936) mais à une cession d'ADH. Il reste que cette cession n'est pas nécessairement toujours suffisante pour se traduire par une image de déplétion notable du lobe nerveux.

ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

a) Diverses substances sont susceptibles de produire une cession plus ou moins importante de principes post-hypophysaires. C'est ainsi que la cession d'ADH est stimulée par l'éther (GINSBURG et HELLER 1952-53; AMES et VAN DYKE 1952; EVERSOLE et GIERE 1954), la morphine (DE BODO 1944), l'yohimbine (FUGO 1944), la phénobarbitone et la pentobarbitone (DE BODO et PRESCOTT 1945), la nicotine (BURN; TRUELOVE et BURN 1945; WALKER 1957), l'éther (GINSBURG et HELLER 1953), la ferritine (BAEZ et al. 1952) et l'ATP (DEXTER et al. 1954). La cession d'ocytocine peut être également stimulée par l'acétylcholine (ABRAHAMS et PICKFORD 1954; WALKER 1957) et par la nicotine (WALKER 1957).

b) Certains faits suggèrent par ailleurs que les NSO reçoivent des fibres analogues à celles des ganglions périphériques et formant des synapses de type cholinergique. En effet :

— l'injection directe de petites quantités d'acétylcholine (2 à 20 μ gr) dans les NSO, chez le chien, produit des effets suggérant une cession d'ADH (PICKFORD 1947).

— l'injection dans les NSO de substances à activité anticholinestérasique, tel le DFP (di-isopropyl-fluorophosphate) entraîne, dans un premier stade, une profonde inhibition de la diurèse due à une cession massive d'ADH (DUKE, PICKFORD et WATT 1950).

— la nicotine (injection IV; inhalation de fumée de cigarette) inhibe la diurèse chez l'Homme normal (BURN et al. 1945) mais peu ou pas chez les sujets en DI (CHALMER et LEWIS 1951), les urines renfermant une substance antidiurétique active sur le rat (TAYLOR et WALKER 1951). L'inhalation de la fumée d'une cigarette provoquerait par ex. chez l'homme, la cession de 0,2 à 1 unité d'ADH, dont 50 à 75 μ U se retrouveraient dans les urines (TAYLOR et WALKER 1951; BURN et SINGH GREVAL 1951). Dans le *test d'exploration neurohypophysaire* de CATES et GARROD c'est l'injection IV de nicotine qui est employée.

— les NSO et NPV renferment un taux élevé de choline-acétylase (FELDBERG et VOGT 1948) et de l'acétylcholinestérase (EICHNER 1958; PAERSE 1958) dont l'activité augmente avec celle de la neurosécrétion par ex. dans les états de déshydratation (PEARSE 1958). Comme nous le verrons plus loin, divers travaux histophysiologiques (BUGNON 1957; BARRY et BUGNON 1958; BUGNON 1959) paraissent favorables à l'hypothèse d'une commande nerveuse cholinergique des NSO et NPV bien qu'ils n'impliquent nullement qu'elle soit la seule en cause.

c) En effet :

— les phénomènes précédents ne sont pas inhibés par les ganglioplégiques tels l'hexamethonium, le pentamethonium ou le tétraéthylammonium (SUPEK et EISEN 1953; BISSET et WALKER 1953).

— la morphine injectée dans les NSO présente une activité type acétylcholine, non inhibée par l'injection préalable de DFP qui supprime les effets de l'acétylcholine (PICKFORD 1953) bien que se comportant par ailleurs comme un inhibiteur de l'acétylcholinestérase.

— l'éther et la pentobarbitone produisent une cession d'ADH (BONSMANN 1930) mais non la paraldehyde.

— la pentobarbitone supprime l'action de cession d'ADH de la nicotine (SUPEK et EISEN 1953).

— l'éther, qui stimule la cession d'ADH, diminue l'action de la nicotine vis à vis de l'ADH, sans modifier son action de libération de l'ocytocine (WALKER 1957).

— enfin l'éthanol qui inhibe la réponse neurosécrétoire aux stimuli osmotiques n'interfère pas avec la nicotine ni avec l'action de la déplétion sanguine.

En fait le problème qui se pose est, schématiquement, de savoir si la multiplicité des stimuli pharmacodynamiques entraînant la cession simultanée (ou discriminative) d'ADH et d'ocytocine n'exige pas une certaine diversité des mécanismes élémentaires agissant in fine au niveau des péricaryons des cellules neurosécrétoires et si cette diversité n'est pas

également requise à l'explication de la multiplicité des actions physiologiques (osmotiques, nerveuses et hormonales) susceptibles de s'exercer au même niveau.

Personnellement, nous inclinerions à penser que les mécanismes éventuels de commande nerveuse des cellules neurosécrétoires impliquent probablement divers médiateurs de type ortho- ou parasympathique, dont les interférences et l'importance relative restent à préciser.

d) Les observations d'ordre morphologique sont encore peu nombreuses et la synthèse de leurs enseignements demeure malaisée.

— Après action de diverses substances réputées stimulant la cession d'ADH, ARKO et al. (1957) ne notent pas de modifications histologiques susceptibles d'être interprétées dans ce sens.

— Chez des rats hydratés, recevant de la nor-adrénaline, on observerait une légère diurèse, tandis que l'acétylcholine inhiberait celle-ci durant une heure environ. Toutefois, entre 10 et 180 minutes aucune des substances testées ne modifierait le neurosécrétat post-hypophysaire (KIVALO et ARKO 1957).

— Le diphénylhydantoïne produirait une diminution de la substance périportale de l'éminence médiane de la souris (KIVALO et ARKO 1958).

— La sérotonine et la chlorpromazine entraîneraient une diminution du matériel neurosécrétoire, la réserpine étant sans effet mais ne pouvant inhiber la réaction produite par la sérotonine. L'effet antidiurétique de cette dernière serait due à la libération d'ADH (KIVALO et al. 1957, sur une soixantaine de rats).

— Selon BACHRACH et al. (1958) la chlorpromazine, la dibénamine, la pendio-mide et l'hydergine ne modifient pas la teneur de l'hypothalamus en neurosécrétat ni sa réponse à la privation de liquide.

Personnellement nous avons l'impression que la chlorpromazine diminue la quantité de substances neurosécrétoires, au moins dans la région proximale de la voie neurosécrétoire, ainsi que nous avons pu l'observer au terme d'expériences de courte durée (4 à 24 heures) faites il y a quelques années chez des souris (BARRY 1954) et dont nous n'avions pas publié les résultats, étant préoccupé à l'époque de trouver des moyens d'augmenter la quantité de matériel neurosécrétoire, en particulier au niveau des voies extra-hypophysaires dont nous parlerons plus loin. Dans des expériences analogues faites l'année suivante, SHIBUSAWA et al. avaient également conclu à une diminution du matériel neurosécrétoire après chlorpromazine, de même, comme nous venons de le rappeler, KIVALO et al. (1957).

— L'injection une fois par jour, pendant 7 jours de 0,5 mgr/kg de sulfate de 5 hydroxytryptamine et de sulfate de créatinine, chez des rats sacrifiés 2 heures après la dernière injection, provoquerait une diminution nette de neurosécrétat dans les NSO et le lobe postérieur (KIVALO et al. 1958).

— Enfin chez des rats recevant de l'histamine, les examens microélectroniques montreraient au niveau du lobe nerveux des images de cession du matériel dense contenu à l'intérieur des microgranules du neurosécrétat (HARTMANN 1958), d'où l'apparition d'enveloppes vides rappelant les formations semblables signalées déjà par BARGMANN et KNOOP 1957, et par FUJITA 1957 (granules de type 3).

Au cours d'expériences récentes (BUGNON 1957; BARRY et BUGNON 1959) nous avons eu l'occasion d'étudier les modifications de la région proximale de la voie neurosécrétoire du cobaye au cours d'expériences aiguës (de l'ordre de la minute à 3/4 d'heure) comportant l'injection intra-carotidienne de diverses substances type ortho- ou parasympathicomimétique ou lytique.

Nos observations nous conduisent à penser : que la prostigmine (à la dose de 1/2 mgr) et plus encore l'acétylcholine (à la dose considérable de 10 centigrammes) entraînent au niveau de la voie neurosécrétoire des images de « vidange » et d'activation proximales, ainsi que des images (beaucoup plus discrètes et discutables) de cession distale, de même sens mais plus intenses que celles liées au stress impliqué par la technique opératoire (comparaison avec des cobayes opérés « à blanc »).

— que l'atropine provoque, inversement, des images d'accumulation neuro-sécrétoire proximale et peut être également distale (BARRY et BUGNON 1958). D'une façon générale (BUGNON 1959) il semble que l'adrénaline, la sérotonine, l'histamine et l'atropine, injectées par voie intra carotidienne produisent des signes d'activation des cellules neurosécrétoires avec charge granulaire proximale accrue, tandis que l'acétylcholine entraîne des images de cession intense, d'où déplétion granulaire et apparition de cellules d'aspect régressif.

Nous nous proposons d'étendre et de compléter ces observations par la technique des perfusions carotidiennes lentes à doses subphysiologiques, à l'aide de l'appareil à micro-injection BRAUN. Nous espérons qu'il nous sera possible, en variant les substances, les durées et les doses de parvenir à préciser les facteurs humoraux éventuels réglant l'élaboration (proximale), le transport (proximodistal) et la cession distale du matériel neurosécrétoire.

STIMULUS D'ORIGINE NERVEUSE

Nous laisserons de côté ici le problème de la mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et hypothalamo-hypophyso-gonadique par diverses actions d'origine nerveuse. Nous signalerons donc simplement ici que :

— divers stimulus tactiles (THÉOBALD 1934, VERNEY et THÉOBALD 1935), la ponction lombaire (HATERIUS 1940), divers stimulus thermiques, dont la température ambiante (BONVALLET et DELL 1946; BONVALLET, DELL et STUTINSKY 1948; ROBINSON et Mc FARLANE 1956) sont susceptibles d'inhiber la diurèse par stimulation de la cession d'ADH, le froid ayant inversement un effet inhibiteur sur la cession d'ADH.

— Chez le lapin, l'excitation électrique du noyau hypothalamique ventromédian (dans la zone orthosympathique de l'hypothalamus) accélère la production de cellules fortement vacuolisées dans les NSO et NPV (SHIMAZU et al. 1954).

— La même stimulation, portant sur le noyau hypothalamique latéral, dans la zone parasymphatique, entraîne une augmentation de la quantité de substance neurosécrétoire et une diminution de la vacuolisation dans les cellules neurosécrétoires hypothalamiques (d°).

— Chez le chien la distension auriculaire provoque une polyurie liée à une diminution du pouvoir ADH du sang, par suite de stimuli transmis par la voie du pneumogastrique et inhibant la cession d'ADH (BAÏSSET et MONTASTRUC 1975).

— L'excitation centripète du vague est susceptible de stimuler la sécrétion post-hypophysaire (CHANG 1937-39 sur tête isolée, perfusée; BERTHELAY 1957).

ACTIONS DE LA LUMIÈRE

Il semble que la lumière ou l'éclairement artificiel soient susceptibles de provoquer diverses modifications de la voie neurosécrétoire hypothalamo-neurohypophysaire.

— Chez des rats et des souris (MILINE 1958) : l'éclairage permanent pendant 30 jours produirait des signes d'hyperactivité des NSO et NPV (hypertrophie nucléolonnaire, chromatolyse, congestion capillaire, déplétion du neurosécrétat).

— l'obscurité permanente pendant 30 jours entraînerait des signes d'hypoactivité

des NSO et NPV (cellules petites, à noyaux inégaux, nucléoles petits, neurosécrétat peu abondant, éléments neurogiques plus développés).

Ces changements seraient en rapport avec l'effet diurétique de l'obscurité, et la polyurie physiologique des nouveau-nés résulterait peut-être pour une part d'un mécanisme analogue lié au développement incomplet de la voie optico-hypothalamique (MILINE 1958).

— Chez le rat (FISKE et GREEP 1959) l'éclairage continu pendant 8 semaines entraînerait peu de modifications des NPV; par contre les cellules des NSO seraient volumineuses, d'aspect actif, le matériel neurosécrétoire étant par ailleurs abondant dans l'hypothalamus (NSO et EM) mais les corps de HERRING peu volumineux.

— l'obscurité prolongée pendant 8 semaines modifierait peu les NPV; par contre les cellules des NSO seraient peu actives, petites, le neurosécrétat étant peu abondant.

Chez les animaux obscurés comme chez les animaux éclairés, le lobe nerveux contiendrait moins de neurosécrétat que chez les témoins.

— chez les Oiseaux (OKSCHE 1958; OKSCHE et al. 1958) les variations de la quantité de neurosécrétat présent au niveau de l'EM seraient fonction de l'éclairement, celui-ci entraînant une diminution du matériel neurosécrétoire en même temps qu'une augmentation de poids des testicules. D'une façon générale, il semble donc que la lumière stimule l'activité neurosécrétoire (en particulier au niveau des NSO) et entraîne par ailleurs une diminution fréquente de la quantité du matériel neurosécrétoire. Il est vraisemblable que de telles actions interviennent au cours de certaines variations saisonnières, concurremment avec d'autres facteurs externes (température) et internes (actions hormonales).

PHYSIOLOGIE DIFFÉRENTIELLE DES NSO ET NPV

Bien que la plupart des recherches concernant les modifications physiologiques ou expérimentales de la voie neurosécrétoire aient porté sur les NSO, diverses données conduisent à penser que NSO et NPV jouent des rôles différents, quoi que tous deux puissent être considérés comme décrivant du même noyau indivis chez les Vertébrés inférieurs.

— *Anatomiquement*, NSO et NPV reçoivent des fibres de régions différentes du névraxe et il semble que certaines de leurs fibres efférentes extra-hypophysaires présentent également des destinations différentes. Par ailleurs comme nous l'avons déjà signalé, le nombre des cellules des NSO est très nettement supérieur à celui des cellules des NPV.

— *Embryologiquement*, il semble que les NSO s'individualisent plus précocement que les NPV (DESCLAUX et TESSEYRE 1953, chez le rat : BUGNON 1957 chez le cobaye).

— *Cytogénétiquement* l'apparition du neurosécrétat CHP + paraît se faire dans les NSO avant les NPV (FUJITA 1955; GRIGNON 1956 chez l'embryon de poulet; BUGNON 1957, BARRY et BUGNON 1958 chez l'embryon de cobaye).

— *Quantitativement*, il semble que la majorité du neurosécrétat de la voie hypothalamo-hypophysaire dérive des NSO (WETHINGTON 1958, chez le rat) et que, d'une façon générale, la charge neurosécrétoire des NPV soit nettement inférieure à celle des NSO, ainsi que nous l'avons constaté chez de nombreux Mammifères, à l'exception des Chauves-Souris.

— *Physiologiquement*, on considère que la libération des hormones post-hypophysaires porte généralement de façon simultanée sur l'ADH-VP et sur l'ocytocine, cette dernière étant le plus souvent libérée en quantité plus importante que l'ADH (VAN DYKE et coll. 1957). En réalité ce rapport V/O au cours de la cession neurohypophysaire de neurosécrétat n'est significatif que si l'ADH et l'ocytocine disparaissent avec une égale rapidité car si l'ADH est éliminée moins rapidement, on doit trouver un rapport $V/O > 1$. Il serait donc nécessaire de connaître la vitesse d'élimination de l'ocytocine en milieu sanguin pour déterminer la signification de la valeur, supérieure à l'unité, du rapport V/O. Quoiqu'il en soit de ce point, les variations d'activité des

NSO et NPV ne sont pas nécessairement parallèles en dépit de la règle assez générale de la simultanéité de la cession d'ADH et d'ocytocine. Chez la poule Rhode-Island par ex. (H. LEGAIT 1955) les cellules des NPV sont plus actives que celles des NSO pendant la ponte et montrent des variations d'activité indépendantes durant la couvaison. Diverses observations conduisent d'autre part à penser que les NSO et NPV sont respectivement impliqués, de façon au moins préférentielle dans l'élaboration et la cession de l'ADH-VP et de l'ocytocine. En ce qui concerne plus particulièrement les NPV, il y a lieu de noter que :

— l'excitation électrique des NPV chez le lapin n'entraîne pas de réponse anti-diurétique (HARRIS 1947) mais provoque chez la lapine une excrétion lactée notable (CROSS 1955, communication personnelle à HARRIS). Toutefois, chez la chèvre, ANDERSSON et McCANN (1955) auraient obtenu un effet de type ADH après excitation électrique des NPV.

— La destruction bilatérale des NPV (FISHER et al. 1938; OLIVECRONA 1954, 1957 chez le rat) ne perturbe pas l'équilibre hydrique mais détermine une chute du taux d'ocytocine extractible du lobe nerveux, sans modifier sensiblement sa teneur en ADH.

— Chez le chameau, les NPV contiendraient environ 5 fois plus d'ocytocine que d'ADH-VP (ADAMSON et coll. 1956) alors que les valeurs du rapport V/O au niveau de l'hypothalamus de divers animaux (notamment le chien) varient le plus souvent de 3 à 20 et plus et sont, selon la règle, supérieures à l'unité. Toutefois chez le chien, les NPV renfermeraient plus d'ADH-VP que d'ocytocine.

— L'hypothalamus de divers Mammifères (rat, chat, vache, chèvre) renfermerait des substances ocytociques différentes, l'une inactivée et l'autre non inactivée par le thioglycolate (HAWKER et ROBERTSON 1957). Selon DUGGAN et REED (1958) la seconde substance de type ocytocique, non inactivée par le thioglycolate, serait élaborée chez le rat par les NPV.

Il est vraisemblable que l'étude de la physiologie différentielle des NSO et NPV serait grandement facilitée par la mise au point de techniques morphologiques discriminatives permettant soit de « marquer » spécifiquement la lysine-VP ou l'arginine-VP et l'ocytocine, soit de révéler électivement certaines autres substances éventuellement présentes dans l'un seulement des deux noyaux d'origine de la voie neurosécrétoire. On pourrait songer, en ce qui concerne les hormones post-hypophysaires, à un marquage par radioisotopes des acides aminés qui tels la leucine, la phénylalanine ou l'arginine et la lysine n'existent que dans l'une ou l'autre d'entre elles, mais les difficultés d'un tel marquage apparaissent a priori très grandes. Peut-être pourrait-on plus facilement affiner certaines techniques histochimiques, comme celles de détection de l'arginine, ce qui permettrait de déceler électivement l'arginine-VP, heureusement la plus fréquente dans les diverses espèces de Mammifères.

MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA VOIE NEUROSECRETOIRE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

MATURATION DE LA VOIE NEUROSECRÉTOIRE

Un certain intérêt s'attache aux études concernant la maturation de la voie neurosécrétoire, ces études ayant fourni, selon le cas, des arguments pour ou contre l'hypothèse du transport hypothalamofuge des substances neurosécrétées. Bien que les résultats de ces recherches ne soient pas parfaitement concordants, il semble, d'une façon générale, que l'apparition du neurosécrétat, soit plus précoce qu'il n'avait été admis précédemment, du moins chez les Mammifères et que, d'autre part, elle se fasse à peu près simultanément au niveau des noyaux neurosécrétoires et au niveau du lobe nerveux. La chromophilie du cytoplasme des cel-

lules nerveuses jeunes est parfois susceptible d'induire en erreur, mais il nous paraît relativement facile d'éviter la confusion de même que celle de corps de Nissl et de granules de neurosécrétat :

— Selon HILD (1931) chez *Tropidonotus natrix*, on observerait du neurosécrétat CHP+ dans le lobe nerveux avant l'éclosion, mais il ne ferait son apparition dans les NSO et NPV que deux semaines plus tard environ.

— Chez l'anguille (AZZALI 1952) le lobe nerveux renfermerait déjà une quantité notable de neurosécrétat avant que celui-ci apparaisse dans les NPO. Chez la grenouille (*Rana agilis*) l'apparition de granules de neurosécrétat se ferait d'abord au niveau du lobe nerveux (têtards de 11,3 mm) puis plus tard dans les NPO (têtards de 37,3 mm).

— Chez le chien (BARGMANN 1951) il n'existerait pas de neurosécrétat décelable au moment de la naissance, son apparition se faisant vers le 5^e jour, dans les NSO et le lobe nerveux et sa quantité augmentant ensuite progressivement. SCHARRER (1954) constate par contre la présence de neurosécrétat CHP+ dans le lobe nerveux une semaine avant la naissance, alors que les NSO en sont encore dépourvus.

— Chez le rat, DAWSON (1933) constate que la coloration à l'AF de Gomori est positive dans le lobe nerveux dès la naissance, mais seulement deux jours plus tard dans les NSO et NPV, les fibres du TSOH ne devenant AF+ que vers le 6^e jour. Il note cependant que la coloration à la CHP ne donne de résultat dans le lobe nerveux que vers le 6^e jour, les deux techniques ayant donc des sensibilités différentes.

— Chez le saumon, *Salmo salar* L. l'apparition de neurosécrétat CHP+ se ferait d'abord au niveau des NPO des alevins, le 4^e jour après l'éclosion, et seulement vers le 8^e jour dans le lobe nerveux (ARVY, FONTAINE et GABE 1953).

— Chez la poule, *Gallus dom.* (race White-Leghorn), WINGSTRAND (1953) note l'apparition simultanée de neurosécrétat vers le 13^e jour dans les NSO, l'éminence médiane, la tige et le lobe nerveux. Sur un matériel analogue (Race Rhode-Island). GRIGNON (1955) note les mêmes phénomènes à partir du 14^e jour et signale que l'apparition de neurosécrétat CHP+ est plus tardive au niveau des NPV, où elle a lieu seulement le 16^e jour.

— Chez l'embryon humain, BENIRSCHKE et Mc KAY (1953) signalent l'apparition de granules de neurosécrétat dès la 24^e semaine du développement intra-utérin, date qui nous paraît bien précoce de même que celle indiquée par MOSIER (1955) pour l'apparition du neurosécrétat dans les NSO de l'embryon de poulet (97^e heure!) Il est vraisemblable que dans ce dernier cas (et peut-être aussi dans le précédent) une confusion a été faite entre granules CHP+ et substances neurosécrétées, peut-être à l'issue d'une différenciation par ailleurs insuffisante.

— Chez le chien et le chat (DIEPEN et al. 1954) le neurosécrétat granulaire apparaîtrait dans le lobe nerveux avant les NSO et NPV, constatation dont ces auteurs tirent argument en faveur de l'hypothèse de l'élaboration « nucléo-distale » prépondérante des substances neurosécrétées.

— Chez les Amphibiens urodèles (MARINI 1957) les granules neurosécrétoires CHP+ apparaîtraient dans les NSO avant le lobe nerveux.

— Chez le canard domestique (ASSENMACHER 1957, 1959) l'apparition de granulations HC+ se ferait les 14^e-15^e jours de l'incubation pour les NSO, et 1 ou 2 jours plus tard pour les NPV. Le neurosécrétat serait présent dans toute la hauteur de l'éminence médiane vers les 16^e-17^e jours et, vers le 25^e jour, les limites de la zone spéciale (neurosécréto-vasculaire) de l'E.M. seraient pratiquement identiques à celles de l'adulte.

— Chez la vache (KIVALO et TALANTI 1957) des granules AF+ seraient décelables dans les NSO et le lobe nerveux dès le 3^e mois de la gestation.

— Chez le cobaye (BUGNON 1957, BARRY et BUGNON 1958), les NSO de foetus sacrifiés une semaine avant terme renferment déjà une certaine quantité de neurosécrétat HC+ soit en position intra-cellulaire, soit sous forme de trajets crinophores finement granuleux. Les NPV renferment également quelques granules HC+, mais en quantité nettement moindre, de même que les NSO acces-

soires. La quantité de neurosécrétat HC+ décroît en direction distale mais l'E.M. renferme parfois de petits corps de HERRING à contenu finement granuleux ou compact. Le lobe nerveux, par contre, apparaît pratiquement vide, avec de rares granules HC+ et de très rares trajets crinophores. Quelques heures après la naissance, les NSO renferment une quantité un peu plus importante de matériel HC+ intraneuritique ou intracellulaire, les NPV offrant quelques fibres HC+ peu nombreuses mais nettes. L'E.M. la tige et le lobe nerveux contiennent de faibles quantités de matériel granulaire HC+.

Chez les animaux âgés de 6 jours, les NSO renferment une quantité notable de neurosécrétat, de rares corps de Herring et quelques cellules vacuolaires. Dans les NPV, la quantité de neurosécrétat demeure inférieure à celle des NSO; au niveau de l'EM et de la tige, on observe quelques corps de Herring, l'ébauche de gaines HC+ autour des vaisseaux portes et la présence de quelques trajets HC+ dans le L. I. Le lobe nerveux est peu chargé en neurosécrétat, surtout à la périphérie et présente quelques petits corps de HERRING. Les cellules des NPV accessoires latéro-hypothalamiques (BUGNON 1957) se différencient à peu près à la même époque que celles des NPV et renferment déjà du matériel HC+ très discret d'ailleurs, une semaine avant la naissance. En résumé, : *la maturation de la voie neurosécrétoire chez le cobaye débute avant la naissance et semble se faire dans l'ordre NSO, NPV, LN, l'apparition de neurosécrétat dans le lobe nerveux étant, au plus, contemporaine ou, plus probablement, postérieure à son apparition dans les NSO et NPV.*

— Chez le rat (ROFFI 1956) l'activité ADH apparaîtrait dans le L.N. vers le 18^e-19^e jour de la gestation; elle serait un peu plus élevée le 20^e jour (1 μ U/glande), constante le jour de la naissance et augmenterait ensuite rapidement. Durant les 40 premiers jours de la vie, les synthèses d'ADH et d'ocytocine se feraient à des vitesses différentes, l'ocytocine apparaissant plus tardivement, mais se formant plus vite. Ultérieurement leur évolution se ferait parallèlement le rapport V/O devenant égal à 1 comme chez l'adulte (ACHER et CHAUVET 1957). On peut, des observations précédentes, retenir les données suivantes :

— *D'une façon générale, les embryons et les nouveaux-nés ne renferment que des quantités très faibles de substances neurosécrétoires, ainsi que des taux très bas d'ADH et d'ocytocine.*

— *Ces quantités de substances colorables et ces taux d'hormones augmentent ensuite progressivement, l'état immature de la voie hypothalamo-hypophysaire lors de la naissance expliquant le défaut du pouvoir de concentration des urines qui se manifeste généralement chez les nouveaux-nés, sans préjuger par ailleurs de la réactivité propre des néphrons à cette époque.*

— *Selon les cas, l'apparition de neurosécrétat colorable peut se faire préférentiellement dans le segment proximal ou le segment distal de la voie neurosécrétoire.* Dans ce dernier cas il n'est d'ailleurs nullement exclu qu'il s'agisse d'un stockage de matériel transporté depuis les péricaryons des cellules neurosécrétoires jusqu'au lobe nerveux, au fur et à mesure de sa synthèse proximale et avant de pouvoir se manifester à ce niveau par un degré d'agrégation suffisant. Quoiqu'il en soit de cette question, que des recherches microélectroniques permettraient probablement de résoudre, il ne semble pas que la réponse qui lui serait faite pourrait modifier sensiblement les conclusions tirées des observations précédentes.

On a parfois insisté sur le fait que le neurosécrétat hypothalamo-hypophysaire apparaît plus précocement au cours de l'ontogénèse chez les Oiseaux que chez les Mammifères; cette précession est toute relative (même si elle est en rapport avec un

équilibre hydrique différent, lié à la différence des annexes embryonnaires) et il serait inexact de la majorer en prétendant qu'il n'existe pas de neurosécrétat CHP+ et AF chez les Mammifères avant la naissance, ce que contredisent plusieurs des observations rapportées ci-dessus.

Nous signalerons en terminant que divers travaux conduisent à penser que le contact avec l'adénohypophyse, ni même la présence d'un infundibulum normal, ne sont nécessaires à la différenciation du système hypothalamo-neurohypophysaire (par ex. les recherches récentes de MAZZI et GUARDABASSI 1958, chez des embryons de crapauds soumis à l'action de solutions de sucrose à 10 % et présentant de l'albinisme ou les expériences de ETKIN, 1958, sur un matériel analogue).

CYCLE OESTRAL

Il ne semble pas que des études systématiques aient été consacrées, du point de vue histophysiologique, aux variations de la voie neurosécrétoire au cours du cycle oestral. Nous rappellerons seulement que, selon HELLER et LEDERIS (1957), il existerait des variations des hormones post-hypophysaires au cours du cycle oestral; chez le rat en effet les taux d'ADH et d'ocytocine seraient maximums au niveau du L.N. lors de l'oestrus et minimums durant le métoestrus avec une valeur intermédiaire au cours du dioestrus, le rapport ADH/ocytocine étant par ailleurs pratiquement invariable. Il est possible que les variations précédentes soient liées aux variations des taux des hormones sexuelles et, notamment, de l'oestradiol au cours du cycle oestral;

COPULATION

On sait fort peu des modifications éventuelles de la voie neurosécrétoire au cours de la copulation. S'il est possible que celle-ci entraîne en particulier une cession d'ocytocine et que cette hormone soit impliquée dans certains processus physiologiques consécutifs (ascension spermatique; ovulation provoquée) il semble que les quantités en jeu soient trop faibles pour provoquer des variations décelables du neurosécrétat, au niveau du moins du lobe nerveux.

Par ailleurs, du point de vue physiologique, il ne semble pas exister de différences notables des taux d'ocytocine et de substances ocytociques du sang avant et après copulation (HAWKER, ROBERTS et WALMSLEY 1959 chez la brebis en oestrus naturel).

GESTATION

La gestation semble s'accompagner de modifications plus ou moins nettes de la voie neurosécrétoire hypothalamo-neurohypophysaire.

— STUTINSKY note chez la ratte :

— au début de la gestation une hyperplasie des pituicytes et des cellules neurosécrétoires des NSO pauvres en matériel colorable, les unes de grande taille et chromophobes, les autres de petite taille et d'aspect sclérotique,

— à la fin de la gestation un enrichissement du lobe nerveux en neurosécrétat CHP +, notamment au contact du lobe intermédiaire.

— RACADOT (1957), chez la chatte, n'observe pas de modifications notables en cours de gestation.

— BUGNON (1957), chez le cobaye, note simplement un certain enrichisse-

ment en matériel colorable, dans la région distale de la voie neurosécrétoire avec passage de quantités notables de neurosécrétat dans le LI.

PARTURITION ET POST-PARTUM

Bien que le rôle des hormones post-hypophysaires lors de la parturation et du post-partum demeure mal connu (et qu'on ne sache pas, notamment la part respective qu'elles peuvent jouer dans les mécanismes de l'expulsion du fruit, de l'involution utérine consécutive et du rétablissement de la masse circulante après l'hémorragie qui se produit à des degrés divers chez les Décidués), il semble bien qu'il y ait à cette occasion une cession plus ou moins notable d'ocytocine et d'ADH-VP. De même d'ailleurs que la stimulation de l'utérus produit une contraction des éléments musculaires du mamelon et une éjection lactée, les contractions du myomètre lors de la parturation stimulent probablement les récepteurs utérins d'où cession d'ocytocine renforçant les contractions utérines (USUELLI et al. 1958).

— Chez la chauve-souris (AZZALI 1952), chez le cobaye (R. COLLIN et RACADOT 1953) et chez la ratte (STUTINSKY 1953; MALANDRA 1955), la parturition s'accompagne d'une chute notable du neurosécrétat CHP +.

Au cours du part ou immédiatement après (STUTINSKY 1953) on observe dans les NSO de grandes cellules renfermant de nombreux granules colorables et une importante proportion de fibres crinophore bien dessinées, traduisant un état d'activation proximale. Dans les 24 heures suivant la mise bas, on note par ailleurs une diminution considérable du neurosécrétat du LN; une hypertrophie pituicytaire, une neurocrinie cellulaire d'origine intermédiaire et, dans les NSO, un pourcentage notable de cellules de type régressif, violacées.

— Chez le cobaye (BUGNON 1957) on note des aspects voisins en particulier un grand nombre de trajets crinophores CHP +, surtout dans les NSO mais également dans les NPV; une neurocrinie cellulaire intermédiaire intense, avec parfois des images de contact de la tige infundibulaire avec la pars antérieur; enfin une diminution nette de la quantité de matériel neurosécrétoire en direction distale, avec une charge très faible dans le LN.

— Les mesures d'activité des extraits de LN concordent assez étroitement avec les données histologiques. En effet la parturation s'accompagne d'une diminution de la teneur neurohypophysaire en ADH et en ocytocine (STUTINSKY 1953; ACHER et FROMAGOT 1956), cette diminution atteignant environ 50 % chez le rat avec retour à la normale au début de l'allaitement (ACHER et CHAUVET 1957).

ALLAITEMENT

On observe généralement diverses modifications de la voie neurosécrétoire au cours de l'allaitement, du moins dans les espèces où cette période est suffisamment prolongée et effective.

— Au cours de la lactation on observe au niveau du lobe nerveux une augmentation du rapport V/O chez la chienne (DICKER et TYLER 1953; VAN DYKE et al. 1955), chez le cobaye (DICKER et TYLER 1953) et chez le rat (DICKER

et TYLER 1953; ACHER et FROMAGEOT 1956; HELLER et LEDERIS 1956) cette variation étant liée à la déplétion qui suit la cession d'ocytocine. Par contre le rapport V/O demeurerait inchangé chez la vache (WHITTLESTONE et al. 1952) et chez la chèvre (MACAULEY 1951; COWIE et FOLLEY 1956).

— La lactation s'accompagne également d'une chute du taux d'ocytocine au niveau du lobe nerveux, chez la biche (DICKER et TYLER 1953), chez la chienne (VAN DYKE et al. 1956; ACHER et coll. 1956) et chez la ratte (ACHER et CHAUVET 1957).

— Du point de vue morphologique, en dépit des observations négatives de DRAGER et RENNELS (1955) et RENNELS, RUSSEL et DRAGER (1955) chez la ratte, la plupart des auteurs s'accordent sur une diminution plus ou moins marquée du neurosécrétat présent au niveau du lobe nerveux, notamment chez la ratte (STUTINSKY 1955, MALANDRA 1957), la souris (BRIGHTMANN 1955), la chatte (RACADOT 1957) et le cobaye (BUGNON 1957). Chez la Chatte, RACADOT a observé par ailleurs le fait très intéressant d'une activation thyroïdienne importante avec disparition de la colloïde intravésiculaire. Chez le cobaye, outre la déplétion du lobe nerveux en neurosécrétat CHP +, BUGNON (1957) a noté l'existence de signes d'activation proximale, en particulier au niveau des NSO.

Si l'attention des chercheurs a surtout porté lors de la lactation, sur le neurosécrétat colorable et la teneur en ocytocine du lobe nerveux, il est probable que la déplétion hydrique entraînée par la sécrétion lactée doit retentir par ailleurs sur la cession d'ADH, fait qui pourrait expliquer par exemple certaines images d'activation des NSO. Le problème des rapports entre la cession d'ocytocine et celle de prolactine adénohypophysaire est fort mal connu; toujours est-il que le taux adénohypophysaire de prolactine diminuerait sensiblement (30 %) dans les 30 minutes suivant la tétée chez la ratte, avec restauration partielle après 2 heures et demie environ (GROSVENOR et TURNER 1957).

VARIATIONS SAISONNIÈRES

Chez divers animaux il semble exister un rapport entre activité neurosécrétoire hypothalamo-neurohypophysaire, quantité de neurosécrétat et conditions de vie liées à certaines saisons (par ex. chez le Silure nord-américain, PALAY 1947; la chauve-souris, AZZALI 1952-53, etc...)

— Selon ORTMANN (1954) il y aurait moins de neurosécrétat durant l'été au niveau du lobe nerveux. Cette différence serait progressivement plus marquée depuis les NSO jusqu'au LN chez le rat, mais n'existerait pas pour les NPV (BACHRACH 1957).

— Chez le rat (URANGA 1957) le neurosécrétat du LN serait diminué pendant l'été. Durant cette saison il serait augmenté par refroidissement, mais ne serait pas diminué par la chaleur.

— Chez le crapaud (URANGA 1957) il existerait des variations saisonnières de la teneur en ADH du lobe nerveux.

— Chez la poule Rhode-Island (H. LEGAIT 1955-1959) les NSO et NPV auraient une activité réduite et renfermeraient un neurosécrétat abondant au moment du repos sexuel. Lors de la ponte l'activité des NSO demeurerait réduite, celle des NPV augmentant. Durant la couvaison l'activité des NSO et surtout des NPV, d'abord assez marquée, décroît nettement entre le 8^e et le 10^e jour, puis augmente considérablement et décroît à nouveau entre le 18^e et le 20^e jour, pour rester réduite

jusqu'à la fin. Au début la quantité de neurosécrétat diminue fortement et on observerait alors, au niveau des capillaires du lobe nerveux, des images d'hémoneurocrinie de substance neurosécrétoire.

— Chez les Amphibiens il existerait une coïncidence entre l'activité neurosécrétoire et le maximum de l'activité spermatogénétique (KUROTSU et KONDO 1941, dans le NPO de *Bufo*; MAZZI 1947 dans le NPO de *Triturus cristatus*) tandis que chez la poule Rhode-Island l'activité neurosécrétoire varierait en sens inverse de l'activité ovarienne (H. LEGAIT 1959).

— Dans le cas particulièrement intéressant des hibernants, il semble que l'activité neurosécrétoire et la quantité de neurosécrétat soient plus marquées durant l'hiver (AZZALI 1952-53; BARRY 1954 chez la chauve-souris; SUOMALAINEN 1958 chez le hérisson). D'une façon générale il semble que l'activité des NSO et NPV, estimée d'après le diagramme des tailles nucléaires, soit plus élevée chez les chauve-souris en hibernation que chez les chauve-souris capturées en été (BARRY 1959) la quantité de substance neurosécrétoire étant très importante tout le long de la voie neurosécrétoire. Toutefois il ne nous a pas semblé que les chauve-souris éveillées présentaient, durant l'été, une déplétion de matériel neurosécrétoire aussi importante que celle décrite par AZZALI (1953) au niveau du lobe nerveux. Chez le hérisson (SUOMALAINEN 1958) l'activité neurosécrétoire serait relativement faible en été, avec noyaux de petite taille, intense en hiver avec des noyaux de grande taille.

Il serait sans doute intéressant de poursuivre les recherches concernant la neurosécrétion chez les hibernants et de comparer les résultats obtenus à ce propos avec ceux que pourrait fournir l'étude des phénomènes, plus rares, d'« estivation ».

L'hibernation artificielle, qui réduirait l'activité neurosécrétoire hypothalamique chez le rat (BALBONI 1958) mériterait également des études poussées, encore qu'il s'agisse de processus fort différents de ceux de l'hibernation naturelle.

Selon ENEMAR et HANSTRÖM (1956) les espèces désertiques de rongeurs, que certains caractères ne sont pas sans rapprocher des hibernants en ce qui concerne du moins l'équilibre hydrique, posséderaient des lobes postérieurs plus développés que les autres espèces du même ordre (par ex. le rat kangourou, *Dipodomys*). Il serait intéressant de chercher s'il en est de même chez les hibernants et, à ce propos, d'entreprendre une étude du développement relatif de la pars anterior, de la pars intermedia et du lobe nerveux dans ces diverses espèces.

MÉTAMORPHOSES ET CHANGEMENTS DE BIOTOPES

Les variations éventuelles de la voie neurosécrétoire au cours de la métamorphose (et ses rapports avec l'activité thyroïdienne) ou au cours des changements de biotopes ont fait l'objet de travaux encore peu nombreux.

Nous rappellerons seulement les intéressantes recherches d'ARVY, FONTAINE et GABE (1956) chez le saumon, *Salmo salar* L. Ces auteurs ont constaté que le neurosécrétat, d'abord abondant au niveau des NPO chez le parr, subit une nette diminution (avec transit proximo-distal) lors de la smoltification qui annonce la première migration catadrome (i.e. des eaux douces vers l'eau de mer). Le neurosécrétat augmente ensuite chez les saumons de montée en eau douce et présente un maximum chez les saumons en fraye, ces derniers possédant des cellules neurosécrétoires préoptiques volumineuses, pourvues de gros noyaux bourgeonnants. Enfin on observe une forte diminution proximale de neurosécrétat et une importante accumulation distale chez les mendeds qui effectuent la seconde migration catadrome.

Chez la lamproie (*Lampetra planeri*) le matériel neurosécrétoire, abondant, disparaîtrait durant et après la métamorphose, ce qui conduit à penser qu'il renferme comme chez les autres Vertébrés une substance intervenant dans l'équilibre hydrique (VAN DE KAMER et SCHREURS 1959).

DEUXIEME PARTIE

DE QUELQUES PROBLÈMES PARTICULIERS POSÉS PAR LA GLANDE DIENCÉPHALIQUE

VOIE NEUROSECRETOIRE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE ET GLANDE DIENCEPHALIQUE

L'étude de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire au sens strict n'épuise pas les problèmes posés par les formations diencephaliques (démonstrées ou présumées) neurosécrétoires, c'est-à-dire par la « glande diencephalique ».

Parmi ces problèmes trois seulement seront étudiés (1), que nous grouperons sous les rubriques :

- Voies neurosécrétoires extra-hypophysaires;
- Formations neurosécrétoires du tuber et de l'hypothalamus latéral;
- Hydrencéphalocrinie de substances d'origine neurosécrétoire ou gliocytaire.

LES VOIES NEUROSECRETOIRES EXTRA-HYPOPHYSAIRES

GÉNÉRALITÉS

Il ne paraît pas douteux que SCHARRER (1951) ait été le premier à décrire, chez un Reptile du genre *Thamnophis*, l'existence d'une voie neurosécrétoire distincte de la voie hypothalamo-hypophysaire, voie formée de granules gomori-positifs paraissant présenter des images de migration en direction de l'épithalamus et de la commissure palléale postérieure et dont HILD (1951) devait confirmer la présence sur un matériel analogue. STOLZE (1952, cité par H. LEGAIT 1959) aurait également observé chez la poule « l'existence d'un grand nombre de grains bleuâtres à la base

(1) Nous avons déjà signalé que nous n'examinerions pas ici les problèmes fondamentaux posés par l'« axe » hypothalamo-préhypophysaire.

de la tige épiphysaire, grains qui proviennent certainement des cellules neurosécrétoires ».

En réalité les observations précédentes devaient demeurer des faits isolés et curieux, ne concernant qu'un seul type de voie neurosécrétoire à destination épithalamique et ne retenant pas particulièrement l'attention des chercheurs au cours des années suivantes.

Nous n'avons eu connaissance des observations de SCHARRER et de HILD qu'au début de 1954, à la lecture de l'article « Neurosekretion » du Möllendorf alors que nos recherches sur la neurosécrétion diencephalique chez les Rhinophidés venaient de nous conduire à la notion de « voies neurosécrétoires extra-hypophysaires » et aux notions complémentaires de « neurocrinie de substance neurosécrétoire » et de « synapses interneuronales de type neurosécrétoire ».

A partir de 1955-56 enfin les observations de E. et H. LEGAIT devaient apporter une confirmation remarquable de l'existence dans les diverses classes de Vertébrés des voies neurosécrétoires dont nous venions de tracer la topographie chez les Mammifères.

LES VOIES NEUROSECRÉTOIRES EXTRA-HYPOPHYSAIRES CHEZ LES MAMMIFÈRES

TOPOGRAPHIE. — Lorsque nous avons entrepris l'étude de la neurosécrétion hypothalamique chez certaines chauve-souris en hibernation, nous avons été guidé par l'idée que les caractères très spéciaux de l'équilibre hydrique de ces Mammifères devaient être vraisemblablement liés à certaines particularités de leur voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire.

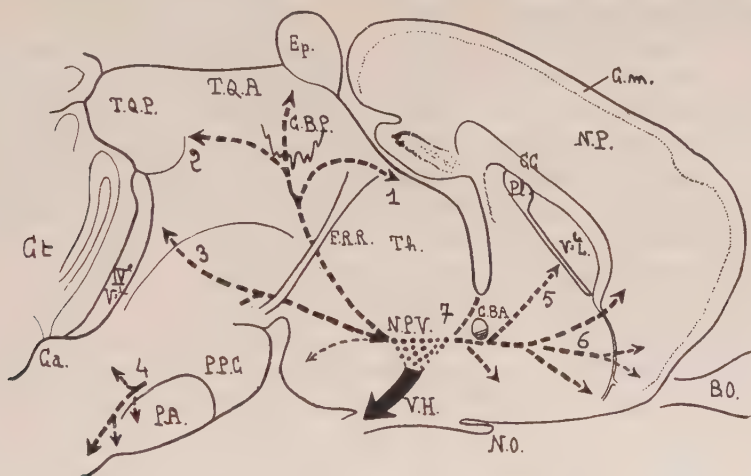


FIG 4 — Cerveau de Rh. f.e. — Coupe sagittale para-médiane

BO : bulbe olfactif — CA : région de la corne d'abondance — CBA : commissure blanche antérieure — Ep. : épiphyse — FRR : faisceau rétro-réflexe de Meynert — NO : nerf optique — NP : néo-pallium — NPV : noyau paraventriculaire (schématisé en pointillé noir) — PA : protuberance annulaire — PL : plexus choroïde du ventricule latéral — PPC : pied du pédoncule cérébral — TQA et TQP : tubercules quadrijumeaux antérieur et postérieur — Th : thalamus — VH : voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire (fibres paraventriculo-hypophysaires) — En tirets, les voies neurosécrétoires extra-hypophysaires.

Nous avons été immédiatement frappé par l'intensité apparente des processus neurosécrétoires diencephalo-hypophysaires observables chez ces animaux et nous avons pensé que nous disposions là d'un matériel particulièrement favorable à la mise en évidence d'autres « voies neurosécrétoires » éventuelles. Sans doute inclinions-nous aussi à penser que les phénomènes neurosécrétoires manifestés par

des formations aussi constantes que les NPO et les NPV devaient probablement déborder le cadre de la seule physiologie du lobe nerveux.

Lors d'une première série de recherches faites sur plusieurs cerveaux de grands Rhinolophes, débités en totalité en coupes frontales et sagittales épaisses de 7,5 à 15 microns, il nous a été possible d'établir l'existence d'un certain nombre de fibres neurosécrétoires issues des cellules des NPV et suivant des trajets distincts de ceux des fibres de la voie hypothalamo-neurohypophysaire.

D'une façon générale ces fibres neurosécrétoires particulières cheminent initialement à l'intérieur de la grisea centralis et, plus précisément, de la substance grise périventriculaire postérieure du diencephale. Durant les deux premières parties de leur trajet (première portion antéro-postérieure, à peu près horizontale, et seconde portion ascendante) toutes ces fibres cheminent à peu près dans le plan médian ou dans des plans sagittaux paramédians; toutefois la zone d'union de leurs portions horizontale et ascendante se situe, selon les cas, à des niveaux différents et dans des plans plus ou moins postérieurs. C'est ainsi que l'on peut distinguer parmi ces fibres un premier contingent à trajectoire antéro-postérieure initiale courte, dont les éléments, parvenus au niveau de la zone rétro-thalamique, dans des plans frontaux correspondant grossièrement à la commissure blanche postérieure, montent ensuite en direction de l'épithalamus. Certaines de ces fibres se recourbent précocement vers l'avant et paraissent pénétrer plus ou moins à l'intérieur du noyau médian du thalamus; d'autres (fibres paraventriculo-épithalamiques) se recourbent un peu plus haut et passent légèrement en-dessous de la face inféro-interne du ganglion de l'habenula ou montent en arrière de ce dernier vers l'épendyme ventriculaire ou, enfin, se dirigent vers la commissure blanche postérieure. Une autre partie de ces fibres (faisceau paraventriculo-mésencéphalique) traverse la grisea centralis mésencéphalique sur une plus ou moins grande longueur, à hauteur à peu près de l'aqueduc de Sylvius, et atteint ou dépasse son extrémité postérieure; un certain nombre de ces fibres (qu'il devient d'ailleurs tout théorique de distinguer du second contingent dont nous parlerons tout à l'heure) se distribue à la partie inféro-interne des tubercules quadrijumeaux postérieurs et à la région adjacente de l'aire cunéiforme. Enfin d'autres fibres peuvent diverger précocement de part et d'autre de la ligne médiane et se diriger vers la périphérie, au même titre que certaines fibres du contingent suivant. Un second contingent de fibres paraventriculo-mésencéphaliques présentant un trajet postérieur plus important, passe au-dessus des tubercules mammillaires (non sans y envoyer parfois quelques fibres), côtoie la face interne des noyaux rouges, remonte vers la bandelette longitudinale postérieure qu'il dépasse dorsalement, puis suit la grisea péri-aqueductine (Anneau de Ziehen). Certaines de ses fibres s'écartent de la ligne médiane à des niveaux divers, les dernières paraissant se terminer à la partie inféro-interne des tubercules quadrijumeaux postérieurs. Quelques-unes cependant se rencontrent encore au niveau de la portion supéro-interne des péduncules cérébelleux supérieurs mais nous n'avons pas encore pu préciser leur destination. Nos tentatives pour identifier de telles fibres le long du plancher du IV^e ventricule et vers l'area postrema ont abouti à des résultats négatifs.

Les deux contingents que nous venons de distinguer pour la seule commodité de l'exposé ne sont pas, en réalité, séparés mais représentent seulement des trajets extrêmes entre lesquels existent tous les intermédiaires.

Au contingent inférieur se rattachent probablement les fibres bulboprotubérantielles, très rares et inconstantes, que nous avons observées dans quelques cas, au niveau de la région postéro-inférieure de la protubérance et de la région toute antérieure du bulbe, de part et d'autre de la ligne médiane, au voisinage du foramen caecum ainsi que certaines fibres neurosécrétoires décelables dans la zona incerta au voisinage de la face interne du corps de Luys et qui se continuent peut-être vers la région mamillaire ou le ganglion interpedonculaire... Des recherches ultérieures nous ont permis d'établir ensuite l'existence, sur le même matériel, de voies neurosécrétoires antérieures et latérales, à destination télencéphalique. Ces voies semblent tirer leur origine à la fois des NSO et des NPV, la part relative de ces deux formations étant assez difficile à établir, d'autant qu'il existe des cellules disséminées selon un arc à convexité externe entre portion supéro-externe des NSO et portion inféro-externe des NPV.

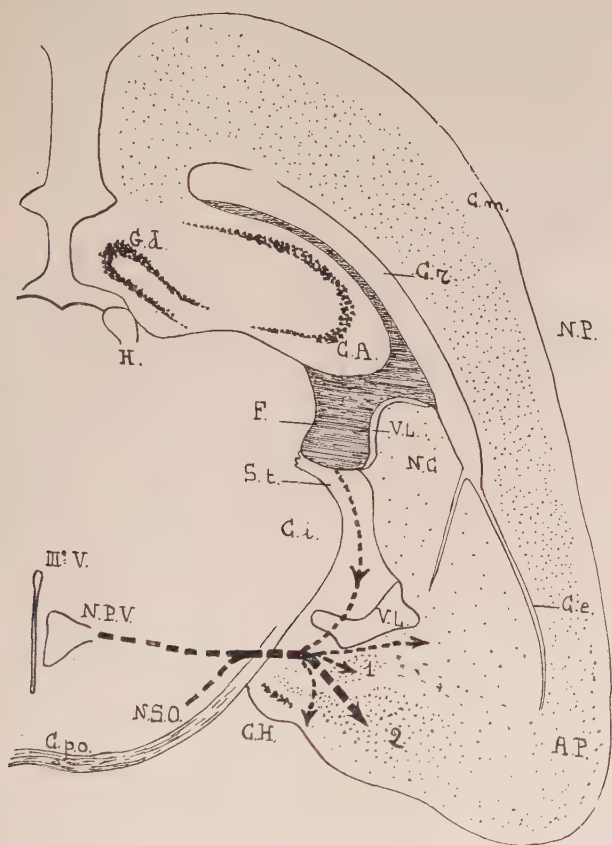


FIG. 5. — CERVEAU DE Rh.f.e.
COUPE FRONTALE

AP : archipallium — CA : corne d'Ammon — C : capsule externe — Cpo : commissure post-optique — Cr : couronne rayonnante — F : fimbria — G : gyrus dentatus — H : habenula — NC : noyau coudé — NPV : noyau paraventriculaire — NP : néopallium — 1. Noyau amygdalien basal — 2. Noyau amygdalien médian — III V : Troisième ventricule.

Les trajets neurosécrétoires HC+ sont indiqués par les tirets épais.

Parmi ces voies la plus importante est représentée par des fibres directes, à direction générale externe ou postéro-externe, qui se distribuent aux éléments du système amygdalien (archistriatum) notamment au noyau amygdalien médian et au noyau amygdalien basal, quelques-unes atteignant peut-être le noyau amyg-

dalien latéral et le noyau amygdalo-cortical. Certaines fibres de la voie en question peuvent même parvenir jusqu'à la couche moléculaire, à la limite externe de l'extrémité inférieure de l'hippocampe. Sur le matériel dont nous disposons il ne nous a pas été possible de mettre en évidence l'existence de fibres neurosécrétoires à destination des autres formations striatales (globus pallidus ou paléostriatum et système putamino-caudé).

Les vies neurosécrétoires hypothalamo-striatales sont donc, plus précisément, des voies hypothalamo-archistriatales; à côté de ces voies, mais plus discrètes, on peut observer des voies hypothalamo-corticales qu'il est possible de répartir en voies latérales et en voies antérieures.

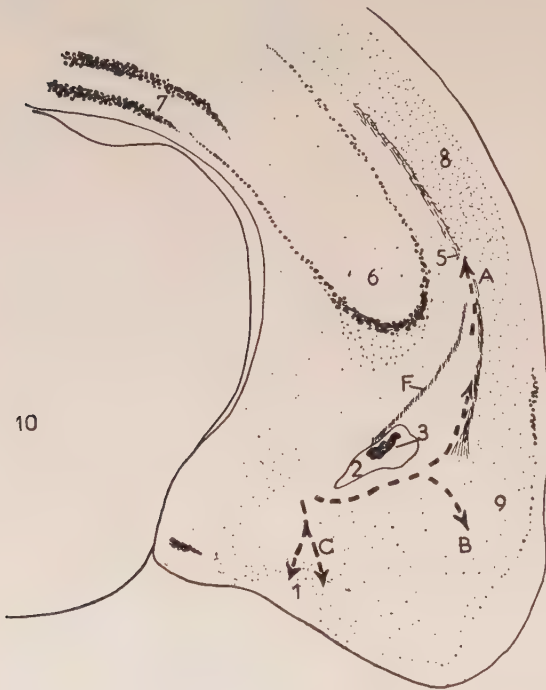


FIG. 6. — CERVEAU DE Rh.f.e.
COUPE FRONTALE

- 1. Noyau amygdalo-cortical —
 - 2. Ventricule latéral — 3. Plexus choroïde — 4. Capsule externe —
 - 5. Circonvolution de l'hippocampe — 6. Gyrus dentatus — 7. Cortex néopallial — 8. Cortex archipallial — 9. Diencéphale — 10. Fimbria.
- Les trajets neurosécrétoires sont indiqués par des tirets épais

Les éléments de la première voie, représentée probablement par des fibres directes, ont un trajet plus long que celui des fibres hypothalamo-archistriatales mais représentent un contingent beaucoup moins fourni. Ces éléments se distribuent à la zone supéro-externe du cortex rhinencéphalique, légèrement en-dessous de la région par laquelle il se continue avec le néopallium. Les fibres neurosécrétoires hypothalamo-corticales sont donc des fibres hypothalamo-archipalliales ou, plus précisément, archicorticales c'est-à-dire se terminant au niveau de l'archicortex rhinencéphalique. Ces fibres, qui passent à l'extérieur de la capsule externe pour aboutir dans la région supéro-externe de l'archicortex, représentent une voie extrêmement discrète mais d'une curieuse constance puisque nous l'avons retrouvée chez tous les sujets examinés à ce point de vue. Chez l'un d'eux par ex. nous avons pu suivre l'une de ces fibres isolément et nous l'avons rencontrée 24 fois sur une série de 40 coupes successives. Le niveau et le mode de terminaison de

ces fibres sont difficiles à préciser et ne pourront l'être avec quelque certitude qu'après examen de nombreux sujets. Les fibres que nous avons pu suivre le plus loin atteignaient la couche moyenne de l'archicortex dont l'épaisseur à ce niveau est assez notable et il nous a semblé qu'elles présentaient une série de ramifications collatérales successives. Le fait qu'une fibre neurosécrétoire isolée peut, périodiquement, cesser d'être visible sur un certain nombre de coupes, sans qu'il soit indiqué de faire intervenir des changements de direction par rapport aux plans de coupe, conduit à penser qu'une fibre neurosécrétoire peut fréquemment ne renfermer de substances neurosécrétées que dans certaines portions de son trajet, portions séparées par des intervalles plus ou moins importants dépourvus de neurosécrétat.

Les fibres des voies hypothalamo-corticales antérieures font initialement partie d'un groupe de fibres neurosécrétoires antéro-latéral, situé au-dessous de la commissure blanche antérieure et se dirigent vers l'avant en passant le plus souvent au-dessous de la CBA. Il est probable qu'une partie de ces fibres se terminent dans diverses formations telles le noyau du lit de la commissure blanche antérieure, la portion précommissurale du noyau du lit de l'hippocampe, le noyau septo-hippocampal, le noyau septal médian et le noyau septal latéral.

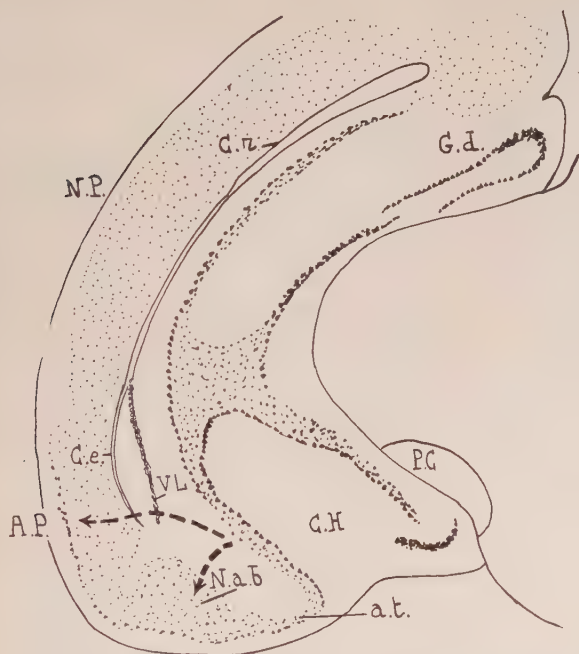


FIG. 7. — CERVEAU DE Rh.f.e.
COUPE FRONTALE

Nab : Noyau amygdalien basal
— PC : Pédoncule cérébral —
at : Aire de transition cortico-amygdalienne.

Le reste comme fig. 5.

Certaines fibres peuvent parvenir, en haut et en avant, jusqu'au voisinage immédiat du corps calleux; d'autres suivent d'assez près la paroi des ventricules latéraux puis rejoignent, à des niveaux divers, le système des composantes interbulbaires de la CBA; quelques-unes enfin peuvent être suivies jusqu'au voisinage des zones d'union du télencéphale et des bulbes olfactifs, certaines paraissant pénétrer dans ces derniers suivant le trajet des prolongements olfactifs des ven-

tricules latéraux, d'autres paraissant se terminer au niveau du paléocortex prépiriforme et atteindre sa couche moléculaire externe.

Très rarement nous avons pu en observer également au niveau du cortex de la face antéro-interne de la portion précalleuse des hémisphères.

Par contre si certaines fibres hypothalamo-corticales antérieures passent à proximité des îlots de Calleja nous n'en avons jamais observées à leur intérieur. A côté de la voie hypothalamo-archistriatale directe ou courte existe une voie neurosécrétoire hypothalamo-taeniaie dont les fibres, peu nombreuses, empruntent le trajet de la strie semi-circulaire. Si le sens de cheminement de ces fibres apparaît fort difficile à fixer nous pensons qu'elles forment néanmoins un groupe homogène dont tous les éléments (ou du moins les éléments les plus nombreux) proviennent des fibres antérieures ascendantes déjà signalées et empruntent le système de la strie semi-circulaire, en direction postéro-inférieure. Elles auraient donc la signification de fibres hypothalamo-télecéphaliques longues ou indirectes.



FIG. 8. — CERVEAU DE Rh.f.c.
COUPE FRONTALE

1. Corps de Luys — 2. Pédoncule cérébral —
 3. Zona incerta — 4. Lemnicus médian —
 5. Commissure de Meynert — 6. Radiations thalamiques supérieures — 7. Tractus optique —
 8. Radiations cortico-tectales — 9. Faisceau olfactif basal d'Edinger — 10. Noyau hypothalamique dorso-médian et postérieur —
 11. Noyau périventriculaire hypothalamique postérieur, pars dorsalis — 11'. Id., pars ventralis — 12. Noyau hypothalamique ventromédian — 13. Noyau périventriculaire —
 14. Noyau thalamique ventro-médian — 15. Faisceau rétro-réflexe de Meynert — 16. Ganglion de l'habenula — 17. Commissure interhabénulaire — 18. Gyrus dentatus.
- Les trajets neurosécrétoires sont indiqués par les tirets épais.

Leur destination est assez délicate à préciser, car au niveau de la portion terminale (postéro-inférieure) de la strie semi-circulaire elles sont difficiles à distinguer des fibres les plus postérieures du contingent hypothalamo-télecéphalique direct, c'est-à-dire des fibres hypothalamo-archistriatales. Il est probable qu'une partie d'entre elles se termine également dans le système amygdalien (fibres hypothalamo-amygdaliennes « longues » s'opposant aux fibres beaucoup plus nombreuses de la voie hypothalamo-télecéphalique directe) cependant que quelques-unes se dirigeraient peut-être vers le paléocortex ou les ventricules latéraux.

Des recherches faites quelques mois plus tard sur une nouvelle série de chauve-souris en état de veille nous ont permis de retrouver les diverses voies précédentes, avec des caractères pratiquement identiques en même temps que

nous avons pu individualiser deux autres voies neurosécrétoires extra-hypophysaires.

La première de ces voies, très discrète et d'ailleurs inconstante (ou plus exactement décelable seulement chez quelques individus) est représentée par quelques fibres d'origine probablement paraventriculaire, qui contournent la face postérieure du thalamus (avec les fibres du contingent hypothalamo-mésencéphalique supérieur) remontent vers la commissure blanche postérieure, passent en avant et au-dessus d'elle et s'engagent dans le pédicule épiphysaire inférieur, immédiatement au-dessous des cellules de l'épendyme du récessus pinéal. Une fois parvenues dans l'épiphyse, elles paraissent s'épuiser assez rapidement en diminuant de colorabilité.

La seconde de ces voies, discrète mais paraissant assez constante est représentée par des fibres d'origine probablement supraoptique.

Ces fibres cheminent d'abord avec les fibres du tractus optique, les quittent au niveau de la commissure de Meynert et s'infléchissent en haut et en dedans vers la région prétectale et tectale, après avoir traversé le lemniscus médian et s'être mélangées aux radiations cortico-tectales.

Les recherches que nous avons menées ensuite chez d'autres Mammifères si elles ne nous ont pas permis de retrouver la curieuse dispersion des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires des Cheiroptères et, notamment des Rhinolophidés, nous ont permis toutefois de retrouver épisodiquement certaines des voies précédentes ou des voies analogues.

Chez la souris blanche par ex. existent des fibres neurosécrétoires hypothalamo-ventriculaires se terminant au niveau de l'épendyme des ventricules latéraux, soit au niveau de leur partie antéro-inférieure soit au niveau de leur paroi supérieure, sous-calleuse. D'autres fibres issues des NPV cheminent à l'intérieur du noyau de la strie semi-circulaire, qu'elles traversent plus ou moins, la plupart paraissant se terminer à son niveau.

Chez des Hérissons en hibernation nous avons observé épisodiquement de rares fibres neurosécrétoires au voisinage de la commissure blanche postérieure : nous avons pu les suivre jusqu'au niveau du pédoncule épiphysaire inférieur et leur origine paraventriculaire semble très probable. Elles sont vraisemblablement voisines des fibres neurosécrétoires décrites par Bargmann (1954) dans l'épiphyse de Hérissons mais dont la mise en évidence n'est pas toujours possible, ce qui explique les résultats négatifs de certains chercheurs.

Chez le campagnol nous avons constaté l'existence de deux fusées de cellules neurosécrétoires, issues des NPV et se dirigeant en haut et en dehors vers les ventricules. Dans cette espèce certaines cellules neurosécrétoires sont donc à disposition pré- et latéro-thalamique. Nous n'avons malheureusement pas pu préciser avec certitude la destination de leurs profondements.

Tout récemment enfin, chez le cobaye, après des recherches longtemps infructueuses, nous avons pu observer sur plus de dix individus des fibres neurosécrétoires rappelant les fibres hypothalamo-archistriatales directes des Rhinolophidés, mais situées dans un plan frontal nettement plus antérieur, raison pour laquelle nous les avons cherchées maintes fois en vain, beaucoup trop vers l'arrière.

Inégalement visibles selon les cas, elles paraissent provenir surtout des cellules

des NSO et sont représentées par de fines fibres crinophores typiques qui semblent se terminer à l'intérieur d'une zone située à environ 2 mm à l'extérieur des NSO et dont la projection dans un plan frontal peut être circonscrite par un cercle d'un millimètre de diamètre, placé légèrement au-dessous des faisceaux de la capsule interne. Cette région épaisse de 0,3 à 0,5 mm environ est comprise entre deux plans frontaux passant l'un par le milieu du chiasma optique et tangent au bord postérieur de la CBA, l'autre par la partie postérieure du chiasma. Située un peu en avant, au-dessous et en dehors du globus pallidus, elle correspond à peu près au noyau amygdalien. Chez le Hamster, H. LEGAIT (1957) a observé enfin l'existence de fibres neurosécrétoires hypothalamo-téleocéphaliques et juxta-ventriculaires, de fibres paraventriculo-médio et latéro-ventriculaires (se dirigeant vers l'extrémité antéro-supérieure des ventricules latéraux et le plafond du III^e ventricule), enfin de fibres supra optico-striatales.

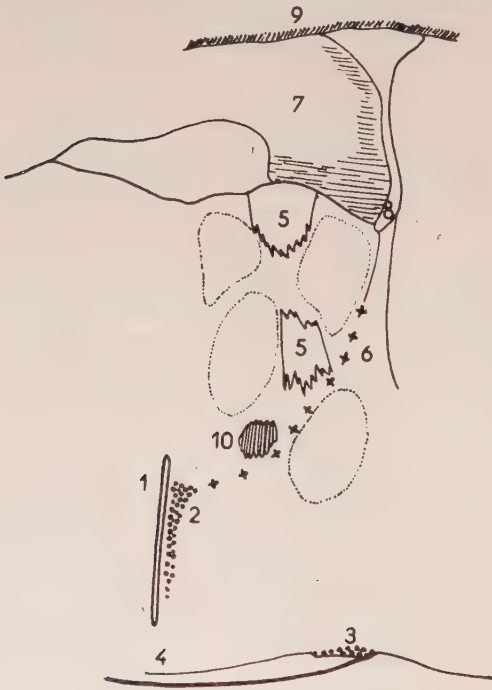


FIG. 9. — CERVEAU DE CAMPAGNOL
COUPE FRONTALE

1. 3^e ventricule — 2. Partie antérieure du NPV — 3. NSO — 4. Chiasma optique — 5. Strie médullaire — 6. Strie terminale — 7. Fimbria — 8. Ventricule latéral — 9. Corps calleux; la trainée de cellules neurosécrétoires pré- et latéro-thalamique est indiqué par les croix.

MORPHOLOGIE

L'identification des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires est rendue souvent délicate du fait que seuls les résultats positifs ont une signification et que leur destination et leur trajet ne peuvent être prévus, même si certains, comme nous le verrons apparaissent assez constants. En effet, les techniques de Gomori à la CHP et l'AF, comme celles d'Adams et Sloper, qui les révèlent électivement, ne le peuvent faire que si elles contiennent des quantités suffisantes de substances neurosécrétées, c'est-à-dire si elles sont dans un état fonctionnel donné. Dans

une même espèce d'ailleurs une voie neurosécrétoire extra-hypophysaire donnée, appréciée par la quantité de matériel colorable présent à l'intérieur de ses neurites, peut être plus ou moins évidente selon les individus, très nette chez certains, absente chez d'autres, ce qui laisse penser, comme nous le signalions dans notre premier travail, que leur mise en évidence nécessitera un patient travail d'inventaire détaillé.

D'une façon générale il semble que les objets particulièrement favorables pour cette recherche soient représentés par :

— les espèces chez lesquelles les trajets neurosécrétoires de la voie hypothalamo-hypophysaire sont nombreux et bien individualisés.

— les sujets qui, du fait de conditions physiologiques particulières ou de conditions expérimentales choisies dans ce but, présentent des trajets augmentés en nombre et en charge granulaire.

— les animaux dont l'encéphale est peu volumineux donc susceptible d'être débité complètement en coupes totales sériées, elles-mêmes susceptibles d'être examinées en détail, le cas échéant à l'immersion.

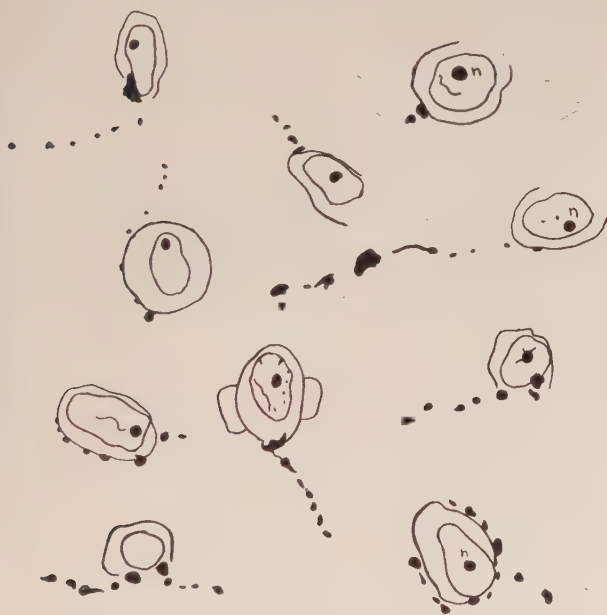


FIG. 10. — Dessins de « synapses neurosécrétoires » interneurales dans le diencephale et le noyau amygdalien de *Rhinolophus ferrum equinum*.

— fig 6 —

D'une façon également générale les conditions qui entraînent une diminution de la charge granulaire (déshydratation, stress prolongés mais non pas nécessairement stress rapides) sont défavorables à la mise en évidence de ces voies.

Ceci n'implique cependant pas qu'il y ait nécessairement proportionnalité entre l'intensité neurosécrétoire le long de la voie hypothalamo-hypophysaire et le long des voies extra-hypophysaires, problème qui mérite d'être étudié à part.

Quoiqu'il en soit de ces différents points il apparaît incontestable que les fibres neurosécrétoires extra-hypophysaires, lorsqu'elles sont décelables, présentent une morphologie très caractéristique, si caractéristique que nous n'avons pas hésité, lors de nos premières recherches, à en publier les résultats sans aucune restriction ou réserve. Presque toujours il s'agit de chaînettes de grains ou gouttelettes granuleuses, d'aspect finement poussiéreux, contrastant parfaitement avec les éléments du tissu nerveux avoisinant, cet aspect étant généralement conservé, même lorsqu'il s'agit de fibres très fines dont l'examen ne peut se faire qu'aux forts grossissements des objectifs à immersion. Quelquefois cependant certaines difficultés de diagnostic peuvent naître du remplacement des grains ou gouttelettes précédentes par des sphérules de petite taille, homogènes et très denses, plus ou moins régulièrement alignées; dans ce cas cependant la question peut être pratiquement toujours tranchée soit en retrouvant ce même aspect au niveau de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire, soit en vérifiant l'absence de sphérules ou granules analogues au voisinage des noyaux gliocytaires, soit en examinant la même région d'autres individus où généralement l'aspect des fibres extra-hypophysaires sera du type classique. La présence éventuelle de fibres crinophores épaisses ne soulève évidemment aucune difficulté de diagnostic.

A l'appui de l'interprétation que nous avons donné des fibres des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires s'inscrit évidemment d'abord la morphologie très spéciale de ces fibres et le fait que leur trajet peut généralement être précisé de proche en proche sans ambiguïté, à partir des noyaux neurosécrétoires; il faut y inscrire également les variations habituellement concomitantes de la charge granulaire mais aussi l'existence de corps de Herring typiques, ordinairement de type granuleux, présents dans des régions très éloignées de celles dans lesquelles ils sont classiquement décrits, mais toujours situés sur le trajet de voies neurosécrétoires extra-hypophysaires et en rapports de continuité avec certaines de leurs fibres. Chez le grand Rhinolophe par ex. nous en avons observé dans l'amygdalum, le septum médian, la région parafasciculaire (au niveau de la zone comprise entre les portions supérieures des faisceaux rétro-réflexes de Meynert) et l'aire cunéiforme, cependant que nous en avons rencontré dans le noyau amygdalien chez le cobaye et dans le ventricule latéral et le noyau de la strie semi-circulaire chez la souris.

PLANCHE IV

VOIES NEUROSECRÉTOIRES EXTRA-HYPOPHYSAIRES

- FIG. 1. — Fibre crinophore cheminant au voisinage du toit de l'aqueduc de Sylvius, dans le tiers postérieur du mésencéphale.
- FIG. 2. — Fibre neurosécrétoire dans le noyau amygdalien.
- FIG. 3. — Fibre crinophore s'engageant dans le pédicule épiphysaire inférieur (en haut et à droite épendyme du recessus pinéal).
- FIG. 4. — Fibre neurosécrétoire dans l'épiphyse.
- FIG. 5. — Corps de Herring dans le septum médian.
- FIG. 6. — Corps de Herring accolé à la paroi d'un capillaire de la région para-fasciculaire (tiers supérieur du faisceau rétro-réflexe).
- FIG. 7. — Corps de Herring au niveau de l'aire cunéiforme (tectum mésencéphalique).
Figures 1 à 7 chez *Rhinolophus ferrum equinum*.
- FIG. 8 et 9. — Corps de Herring situés respectivement dans le ventricule latéral et le noyau de la strie terminale, chez la souris blanche.

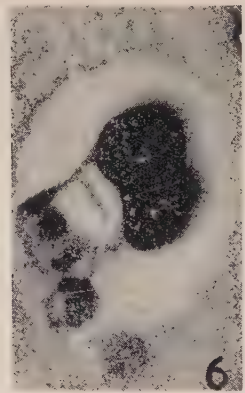
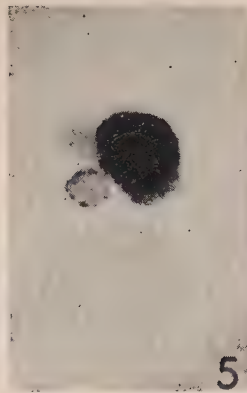
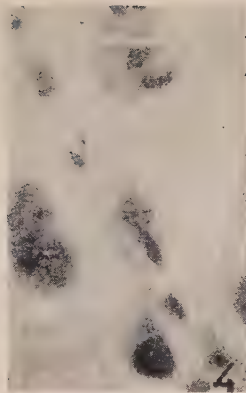
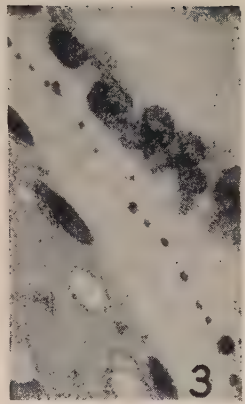
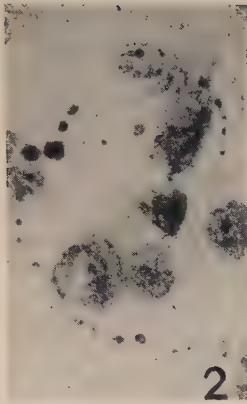
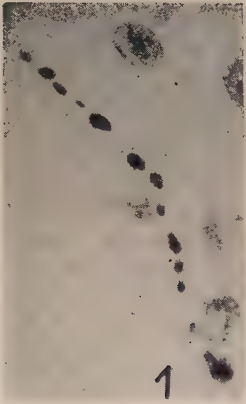


PLANCHE IV

Du fait que la mise en évidence des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires (comme de la voie hypothalamo-hypophysaire) est en réalité la mise en évidence des substances particulières véhiculées par (ou présentes au niveau de) ces voies, toute image de « terminaison neurosécrétoire » peut, en principe du moins et dans un pourcentage indéterminé de cas, être illusoire et traduire une vue statique d'un processus dynamique discontinu d'élaboration ou de transport de substances neurosécrétées ou, en d'autres termes, sans qu'il y ait là d'ailleurs aucun artefact, correspondre en fait au « début » d'un segment de fibre dépourvu de neurosécrétat et faisant suite à un segment qui en renferme. Nous pensons toutefois que des observations de détail et un nombre suffisant de recoupements permettront de préciser, sans risques d'erreur notables, les lieux et modes de terminaison réels des fibres en question. D'ores et déjà il semble qu'on puisse admettre que certaines d'entre elles se terminent, selon les cas, au niveau de l'épithalamus (régions habénulaire, parataeniale et épiphysaire), de l'aire cunéiforme, de la région mamillaire, du septum précommissural, des ventricules latéraux, de l'amygdalum et de l'archipallium.

LES VOIES NEUROSECRÉTOIRES CHEZ LES VERTÉBRÉS AMAMMALIENS

Si certains auteurs ont signalé incidemment des fibres neurosécrétoires à distance de l'appareil hypothalamo-hypophysaire (STUTINSKY 1955 dans la région habénulaire chez le Poisson chat : WILSON et al. 1957 au niveau du septum et de l'épendyme des ventricules latéraux chez *Hyla regilla*) ou même en ont donné des descriptions plus ou moins succinctes (E. SCHARRER 1951, pour la voie paraventriculo-paraphysaire de *Thamnophis*; HILD 1951 pour la même voie chez *Tropidonotus natrix* et *Vipera berus*; ANANTHANARAYANAN 1955 chez divers Reptiles) c'est à E. et H. LEGAIT que revient le mérite d'avoir, dans une série de travaux échelonnés de 1955 à 1956, entrepris de façon systématique et mené à bien l'investigation des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires présentes chez les Poissons, les Batraciens, les Reptiles et les Oiseaux. Leurs observations ont été associées par ailleurs à la recherche de techniques susceptibles de favoriser la « mise en charge » granulaire de ces voies : action de oestrogènes, et surtout de TSH chez la Poule; immersion dans des solutions de dextrose de 1,5 à 3 % chez les Poissons et les Amphibiens; absorption de solutions de dextrose à 5 % chez les Reptiles etc... Nous résumons ci-après l'essentiel de leurs résultats :

Chez les *Poissons* (Truite, Carpe, Loche, Tanche) existent des voies neurosécrétoires hypothalamo-striatales, hypothalamo-septales et h. habénulaires (sans pénétration des fibres dans les ganglions de l'habenula).

Chez les *Batraciens* *Urodèles* s'observent : une voie hypothalamo-septale aboutissant à une région homologue de l'organe subfornical.

— une voie hypothalamo-sous-habénulaire qui semble se terminer sur les faces latérales des ganglions de l'habenula sans pénétrer à leur intérieur.

— une voie hypothalamo-télocéphalique.

Chez les *Batraciens* *Anoures* on rencontre des voies plus fournies hypothalamo-habénulaire, h. septale et hippocampique, h. télocéphalique enfin (cette dernière plus courte que chez les *Urodèles*).

Chez les *Reptiles* existent des voies hypothalamo-septale et hypothalamo-habénulaire; des voies hypothalamo-télocéphaliques (particulièrement longues chez la tortue où certaines fibres atteindraient le lobe olfactif), enfin des voies postérieures (peu importantes chez la Tortue mais très nettes chez le Lézard et la Couleuvre), se dirigeant vers la commissure palliale postérieure, l'organe sous-commissural, le toit mésencéphalique et la partie ventrale du tronc cérébral.

Chez les Oiseaux enfin on rencontrerait une voie hypothalamo-septale dont les fibres peuvent se terminer au niveau du noyau de la commissure palléale, des capillaires de l'épendyme voisin et enfin atteindre l'organe subformical. Nous avons retrouvé récemment des fibres analogues chez le Bec de corail (1959, inédit).

Chez toutes les espèces étudiées (Canard, Pigeon, Moineau, Gros bec etc.) existe également une voie hypothalamo-habénulaire.

Chez la Poule les chainettes de substance neurosécrétoire des voies extra-hypophysaires habénulaire et sous commissurale seraient présentes seulement pendant le repos sexuel, la ponte et la mue et ne pourraient plus être suivies chez les individus déshydratés.

NATURE DES VOIES NEUROSECRÉTOIRES EXTRA-HYPOPHYSAIRES

OBJECTIONS PRÉALABLES. — A la description précédente des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires et à l'hypothèse sous-entendue par le qualificatif « neurosécrétoires » que nous leur avons donné, diverses objections pourraient être opposées, que nous ramènerons schématiquement à quatre :

— On pourrait suggérer tout d'abord que ces voies, au lieu d'être formées d'axones (donc hypothalamofuges) sont constituées par des dendrites, donc ont la signification de voies hypothalamopètes. Une telle objection nous paraît purement formelle et très peu vraisemblable, compte tenu de la longueur de ces voies et de la disposition présentée par ailleurs par les dendrites de la plupart des cellules neurosécrétoires. Si même une telle objection était recevable, il ne saurait en être conclu à un fonctionnement nécessairement hypothalamopète puisqu'il a été observé par divers auteurs (PALAY; COLLIN et BARRY, etc...) des processus de cession de matériel neurosécrétoire à l'extrémité de dendrites de cellules neuroglandulaires des NSO ou des NPV.

— On pourrait supposer également, objection qui nous a été faite par E. SCHARRER (1955), que les axones entrant dans la constitution des soi-disant « Voies extra-hypophysaires » présentent, à un endroit donné de leur trajet, un parcours récurrent à l'issue duquel ils aboutissent finalement au lobe nerveux de l'hypophyse. Cette seconde hypothèse nous paraît pratiquement négligeable d'un point de vue statistique d'autant que, même si elle était exacte, il resterait à rendre compte de la singularité de ces trajets et des images synaptiques particulières présentées par ces fibres le long de leur parcours (cf. ci-après).

— On pourrait de façon plus spécieuse supposer que les voies neurosécrétoires décrites ci-dessus ne tirent pas leur origine des NPO ou des NSO ou NPV, mais de cellules neurosécrétoires ectopiques situées à la limite voire en dehors du diencephale. Il est de fait qu'il existe éventuellement, à côté des formations neurosécrétoires classiques de l'hypothalamus (c'est-à-dire des NPO, des NPV et des NSO et NSO accessoires), des trainées cellulaires parfois très allongées, se rattachant plus ou moins nettement à tel ou tel des noyaux précédents, comme c'est le cas par ex. pour les cellules du noyau paraventriculaire accessoire latéro-hypothalamique du cobaye ou pour certaines cellules s'étendant plus ou moins excentriquement des NPV aux NSO chez le lérot, chez le grand Rhinolophe et chez la souris blanche (observations inédites) ou depuis les NPV jusque vers l'extrémité antérieure des ventricules latéraux chez le campagnol. Dans ces divers cas, il s'agit cependant d'éléments appartenant au diencephale ou situés à sa limite avec le télencéphale, en sorte que les voies neurosécrétoires extra-

hypophysaires doivent bien être selon toute probabilité considérées comme des voies hypothalamofuges, formées par des axones issus des cellules des NSO et NPV.

— Une dernière objection, qui nous a également été faite, consisterait à dire qu'il n'existe pas d'indices de la nature « crinophore » des neurites entrant dans la constitution des soi-disant voies neurosécrétoires extra-hypophysaires et que l'existence, à leur intérieur, d'un matériel colorable (par ex. par les techniques de GOMORI à la CHP ou l'AF) est, soit un phénomène contingent, soit l'indice de la présence de métabolites impliqués dans les processus de l'influx, par ex. de substances à liaisons disulfures. Si cela même était exact, nous serions fondés à penser que les techniques de GOMORI auraient eu au moins le mérite de révéler des voies hypothalamofuges nouvelles, ayant pour la presque totalité échappé jusqu'alors à l'investigation neurohistologique classique. En fait des observations récentes, que nous allons rapporter maintenant, paraissent bien indiquer que l'objection précédente est, elle aussi, peu recevable.

NATURE DES SUBSTANCES PRÉSENTES AU NIVEAU DES ZONES DE PASSAGE OU DE TERMINAISON (PRÉSUMÉE) DE CERTAINES VOIES NEUROSÉCRÉTOIRES EXTRA-HYPOPHYSAIRES

Dans deux communications indépendantes présentées à trois semaines d'intervalle, E. et H. LEGAIT (réunion commune des Sociétés de Biologie de Nancy et de Strasbourg, 17 mai 1958) et BARRY, BESSON et LAMARCHE (réunion de la Société d'Endocrinologie, Paris 5 juin 1958) ont apporté les premiers indices de la présence de substances actives de type « post-hypophysomimétique » au niveau de la zone de terminaison présumée de certaines voies neurosécrétoires extra-hypophysaires.

Chez la Poule Rhode-Island où existe une voie neurosécrétoire hypothalamo-habénulaire, les extraits de ganglions de l'habenula possèdent une activité anti-diurétique rappelant celle de l'ADH, alors que les extraits de régions voisines se révèlent inactifs (E. et H. LEGAIT 1958).

Chez la chauve-souris *Rhinolophus ferrum equinum*, espèce dans laquelle existent des fibres neurosécrétoires hypothalamo-amygdaliennes particulièrement évidentes nous avons isolé, sur une série de 34 encéphales, une tranche épaisse de 1,5 à 2 mm environ, comprise entre 2 plans frontaux passant l'un par le milieu du chiasma optique et le bord postérieur de la CBA, l'autre légèrement en arrière de la tige infundibulaire; à l'aide de 2 traits de rasoir nous avons isolé ensuite la région amygdalienne, de chaque côté du télencéphale, et reçu les fragments dans l'acétone anhydre. Nous n'avons gardé que ceux de ces fragments qui offraient des garanties suffisantes de non contamination par des portions de l'hypothalamus. Pendant plusieurs semaines ces fragments ont été conservés à la glacière à 4°, dans l'acétone anhydre périodiquement renouvelé. Les pièces, séparées du solvant, ont été ensuite desséchées sous vide, leur poids final étant d'environ 110 milligrammes. Elles ont été alors pulvérisées et triturées dans une solution diluée d'acide acétique (5 cc de solution à 0,25 gr %) et l'ensemble porté au bain-marie bouillant pendant 10 minutes. A l'issue de ce

temps, il restait un volume de 4,5 cc de solution de pH 4-4,2 qui a été ensuite additionné de NaCl pour obtenir l'isotonie (8,5 ‰). Nous avons enfin recherché les actions éventuelles de l'extrait précédent sur la corne utérine de cobaye vierge, en survie dans le liquide de Tyrode oxygéné et à une température de 39°, préparation dont on connaît la particulière sensibilité à l'ocytocine.

Nous avons pu constater sur cette préparation que notre extrait, à la dose de 1 cc entraînait une contraction maximale typique superposable à celle obtenue avec 0,5 U de solution de post hypophyse CHOAY diluée dans 1 cc de liquide physiologique. A la dose de 0,5 cc la contraction, encore que maximale est moins régulière et se produit avec un temps de latence un peu plus long.

Parmi les substances qui, éventuellement présentes dans notre extrait, auraient pu déterminer une réponse analogue, nous pensons qu'il y a lieu de retenir essentiellement l'acétycholine, la substance P, l'histamine, la sérotonine et l'ocytocine.

Les modalités de préparation de notre extrait selon la technique utilisée classiquement pour l'extraction de la post hypophyse permettent, croyons-nous, d'éliminer successivement l'acétycholine (détruite par l'ébullition) ainsi que la sérotonine et la substance P, solubles dans l'acétone. L'absence de sérotonine dans notre extrait a d'ailleurs été confirmé par la négativité de la réaction de PAULY (diazotation de l'acide sulfanilique et copulation), ainsi que de la réaction d'Ehrlich à la diméthylaminobenzaldéhyde. La réaction de PAULY, qui permet également la détection de l'histamine et nous avait donné une coloration rose caractéristique avec 1 cc d'une solution témoin renfermant 1 gamma d'histamine, n'a produit aucun soupçon de coloration avec 1 cc de notre extrait. Nous pensons donc que l'activité des extraits de noyau amygdalien de grand Rhinolophe, préparés selon la technique classique d'extraction de la post hypophyse, pourrait être due à la présence à leur niveau d'une certaine quantité d'ocytocine. Cette hypothèse nous paraît d'autant plus probable que la morphologie nous a montré que ces noyaux sont le lieu de terminaison de fibres nerveuses d'origine hypothalamique, présentant les mêmes caractères et issues des mêmes cellules que les axones entrant dans la constitution de la voie « neurosécrétoire » hypothalamo-hypophysaire, axones dont on admet généralement qu'ils véhiculent les principes post-hypophysaires.

A défaut d'une identification chimique précise de l'ADH ou de l'ocytocine dans les extraits précédents, identification délicate mais techniquement réalisable, il semble que les résultats que nous venons de rapporter pourraient être utilement contrôlés, comme il nous a été suggéré par STUTINSKY (1958), à l'aide d'un traitement préalable par la thioglycolate, substance réputée capable d'inactiver les hormones post-hypophysaires, selon un mécanisme d'ailleurs mal connu.

Lors d'expériences récentes en juillet et octobre 1958 avec M. LAMARCHE, nous avons essayé de réaliser une telle inactivation à partir d'extraits de noyau amygdalien de cobayes, prélevés à l'emporte-pièces sur tranches de cerveaux congelés (au total une cinquantaine d'individus). Nous avons pu tout d'abord constater que ces extraits possèdent une activité ocytocique élective analogue à celle des extraits de noyau amygdalien de grand Rhinolophe.

Par contre ni à pH neutre, ni à pH alcalin, ni à pH acide, nous n'avons pu inactiver nos extraits par le thioglycolate de sodium (à la concentration finale de

0,01 M ou 0,05 M) après des temps de contact variant de 30 minutes à 3 heures, les tests de réponse utérine étant pratiqués soit en milieu oxygéné soit en anaérobiose sous atmosphère d'azote. Plusieurs explications peuvent être données de ces résultats négatifs :

— tout d'abord une technique d'inactivation défectueuse, ce qui pourrait être le cas avec les durées et les concentrations faibles de thioglycolate proposées par VAN DYKE mais qui nous semble exclu avec la durée et la concentration plus importante qui nous a été indiquée par ACHER (1959).

— un thioglycolate de sodium impur et inactif; cette éventualité paraît exclue étant donné que nous avons utilisé du thioglycolate Prolabo analogue à celui employé par ACHER.

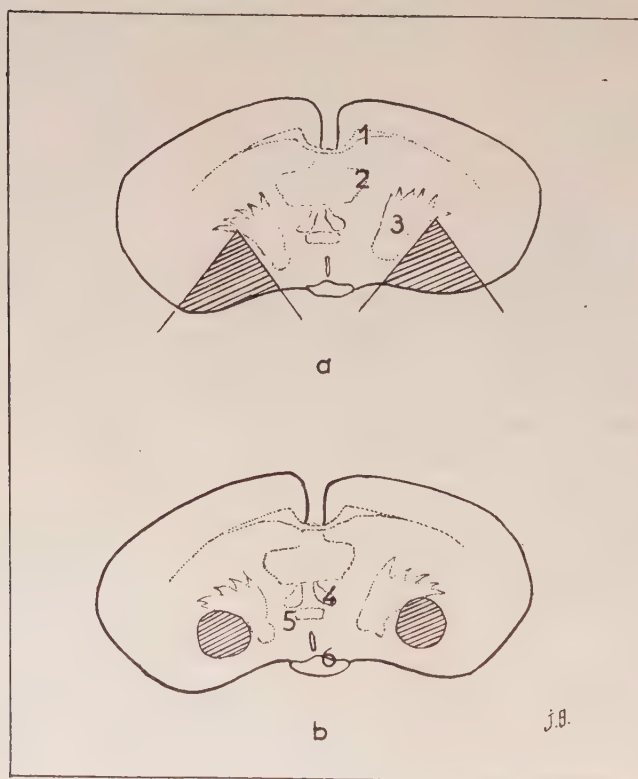


FIG. 11. — Schéma des modes de prélèvement du noyau amygdalien — 1 corps calleux — 2 fimbria — 3 capsule interne — 4 fornix — 5 commissure blanche antérieure — 6 chiasma optique.

— l'existence dans nos extraits de substances exerçant un pouvoir protecteur contre l'action du thioglycolate. Cette hypothèse est d'autant plus plausible qu'il a été signalé (HELLER 1957) que l'ADH endogène urinaire de même que celle des extraits pituitaires « crus » ne sont pas inactivés par le thioglycolate, sans doute du fait qu'elles sont protégées par copulation ou association avec certaines substances étrangères. Cette hypothèse cadre assez mal cependant avec le fait que nous n'avons pas pu davantage inactiver par le thioglycolate l'ocytocine synthétique présente dans les solutions de Syntocinon.

— la présence dans nos extraits (soit uniquement soit en plus de l'ocytocine), d'une substance ocytocique non inactivée par le thioglycolate, mais néanmoins d'origine neurosécrétoire. Cette seconde hypothèse est également rendue plausible par le fait qu'il existe dans les extraits alcooliques acides de sang humain, chez des femmes dans diverses conditions physiologiques (HAWKER et ROBERTSON 1957; HAWKER 1957), dans le sang de chèvre et de vaches allaitantes (HAWKER et ROBERTS 1957) et chez le mouton, une substance ocytocique (O.S.) présente également dans l'hypothalamus de chat, de rat, de souris et de vache (ROBERT-

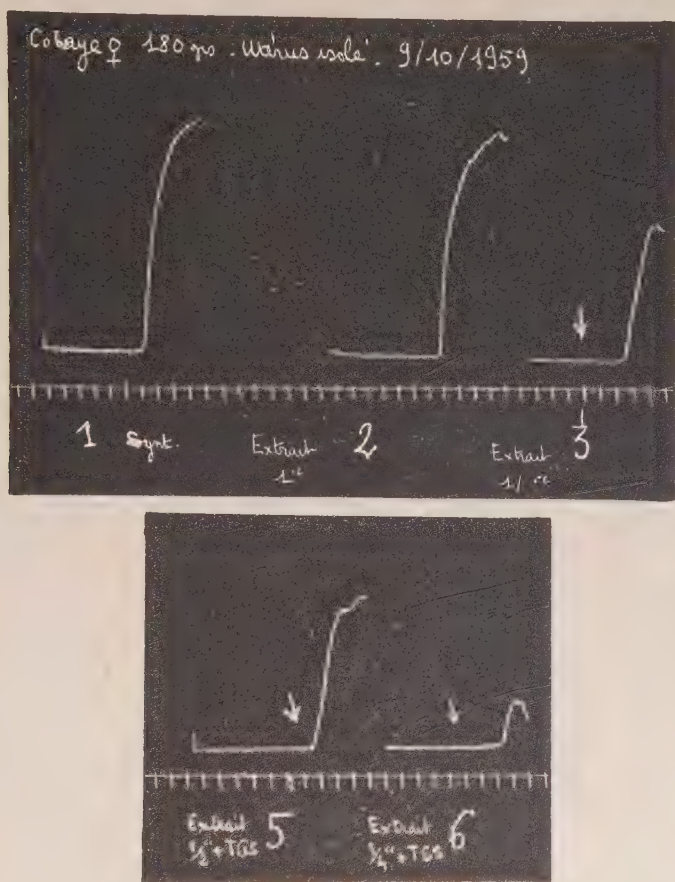


FIG. 12. — Action ocytomimétique des extraits de noyau amygdalien de cobaye. Effets du syntoninon (1) d'un centimètre-cube (2) et d'un demi-centimètre cube (3) d'extrait. (5) et (6) tracés obtenus avec 1/2 et 1/4 de cc d'extrait additionnés de thioglycolate de sodium.

SON et HAWKER 1957) probablement de nature polypeptidique, non inactivée par le thioglycolate et différente de l'ocytocine, du K^+ , de l'acétylcholine, de la substance P, de la vasopressine, de la pepsanurine, la pepsitocine et la pepsitensine mais voisine de certains polypeptides stimulant les muscles lisses tels la bradykinine, la Kallidine, la substance U et la pain-producing substance (PPS).

— enfin la présence dans nos extraits de substances distinctes de l'ocytocine et rentrant dans la vaste catégorie des « substances ocytomimétiques ». De telles substances se rencontrent en effet dans de nombreux tissus, comme celle observée chez les Ascidiens dans le complexe neural (BUTCHER 1930 chez *Molgula*; BACQ et FLORKIN 1935 chez *Ciona*; SAWYER 1959 chez *Chelysoma* et *Pyura*) mais aussi dans diverses autres régions (PERÈS 1943 et les DODD 1959 chez *Ciona*). Les problèmes de diagnostic différentiel deviennent de ce fait très délicats, depuis l'histamine (qui déprimerait plutôt cependant l'activité utérine chez la ratte et qu'on peut inhiber par les antihistaminiques de synthèse), l'acétylcholine (inhibée par l'atropine), la substance P (détruite par les alcalis tel NaOH 1N) et la sérotonine (inhibée par l'atropine ou l'acide diéthylamide-lysergique) jusqu'aux divers polypeptides à activités léiotoniques. En réalité la technique de préparation de nos extraits, les quelques réactions chimiques que nous avons faites à leur niveau (S. BESSON), enfin la présence de fibres crinophores à l'intérieur des zones prélevées rendent très probable, pensons-nous, l'hypothèse qu'ils renferment soit de l'ocytocine soit un mélange d'ocytocine et de substance ocytique (O.S.) du type HAWKER-ROBERTSON.

Quoiqu'il en soit de ce point l'inactivation par le thioglycolate :

— nous paraît plus délicate à réaliser qu'il n'est communément admis.

— est chimiquement mal connue, certains auteurs penchant pour une réduction de la liaison disulfure des hormones post-hypophysaires (VAN DYKE 1957) et estimant même que la réoxydation simple à l'air ou par H^2O_2 produirait réversiblement le rétablissement de la liaison disulfure (AUDRAIN et CLAUSER 1958) cependant que d'autres (ACHER 1959, communication personnelle) penchent plutôt pour l'hypothèse que ce sont surtout les thioesters présents dans l'acide thioglycolique distillé depuis un certain temps qui déterminent l'inactivation de l'ADH et de l'ocytocine en réagissant avec les groupements amines de ces polypeptides.

— laisse ouverte la question de la présence éventuelle de substances, autres que l'ocytocine, dont le pouvoir léiotonique serait lié soit à des liaisons ou radicaux inactivables par réduction (VAN DYKE 1957), soit à des groupements amines susceptibles de réagir avec les thioesters contenus dans le thioglycolate.

Il est à noter enfin que si l'acide diéthylamide lysergique inhibe la sérotonine il peut, mais à dose beaucoup plus élevée (WALKER 1957), inactiver également l'ocytocine.

SIGNIFICATION DES VOIES NEUROSÉCRÉTOIRES EXTRA-HYPOPHYSAIRES

Le problème de la signification des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires peut se ramener schématiquement aux trois questions suivantes :

— SIGNIFICATION GÉNÉRALE DES VOIES NEUROSÉCRÉTOIRES EXTRA-HYPOPHYSAIRES. — Les hypothèses qui nous paraissent les plus probables, actuellement du moins sont :

1. que les voies extra-hypophysaires, ainsi que nous l'avons suggéré dès 1954, constituent la démonstration histologique : soit d'une action nerveuse centrale des

hormones post-hypophysaires, action qui ne serait nullement surprenante puisqu'on sait, expérimentalement, que les hormones post-hypophysaires déterminent dans certaines régions du cortex cérébral et du mésodiencephale des variations d'excitabilité liées à des métachronoses de subordination (CHAUCHARD et al. 1955) et qu'elles sont susceptibles de modifier la perméabilité de fragments de cerveaux aux ions Na^+ et K^+ (DECOURT et al. 1956; BERNARD-WEIL et al. 1957; BERNARD-WEIL 1957) dont on connaît le rôle dans les mécanismes de l'influx.

— soit d'une action nerveuse centrale de certains composants spéciaux des substances neurosécrétées, autres que les polypeptides hormonaux post-hypophysaires. Cette dernière hypothèse, qui n'a pas été éprouvée physiologiquement ni biochimiquement, mériterait de faire l'objet de recherches approfondies.

2. Que la plupart des voies extra-hypophysaires (cf. ci-après) représentent probablement des voies d'association hypothalamofuges par lesquelles l'hypothalamus tient sous sa dépendance (ou peut influencer) certains territoires sus- ou sous-jacents, vraisemblablement affectés à des régulations végétatives.

— MODALITÉS D'ACTION DU NEUROSECRÉTAT A L'EXTRÉMITÉ DES VOIES CRINOPHORES EXTRA-HYPOPHYSAIRES. — Si, comme nous le pensons, les voies neurosécrétoires extra-hypophysaires transportent (ou renferment) des substances actives (en particulier du type hormones post-hypophysaires) et si ces substances jouent effectivement un rôle à l'extrémité ou le long de ces voies (ce qui reste à établir ou à infirmer) les données morphologiques suggèrent que l'action de ces substances pourrait s'exercer selon quatre modalités :

— passage dans le tissu nerveux ou « neurocrinie » de substance neurosécrétoire (BARRY 1954).

— diffusion au niveau de zones de jonction de type synaptique, c'est-à-dire par mode de « synapses interneuronales de type neurosécrétoire » (BARRY 1954-55).

— passage dans le liquide céphalo-rachidien (hydrencéphalocrinie) dont nous avons décrit le premier exemple connu à l'extrémité de voies neurosécrétoires extra-hypophysaires chez la souris (cf. ci-après).

— passage dans les capillaires sanguins des territoires nerveux intéressés et dont nous avons également signalé le premier la possibilité. Il existe toutefois peu d'images en faveur d'un tel processus d'hémocrinie (elles sont représentées notamment par des corps de Herring « ectopiques » péri-capillaires, comme nous en avons observé par ex. chez le grand Rhinolophe, dans la région du noyau parafasciculaire) et quelques-unes seulement en faveur d'un processus d'hydrencéphalocrinie.

Dans certains cas on peut observer des images de dispersion des granules neurosécrétoires au sein du neuropilème, sans systématisation nette qui permette de les rattacher à des trajets précis et il est alors loisible de parler de « neurocrinie » de substance neurosécrétoire; de telles images se rencontrent notamment dans la région amygdalienne chez le grand Rhinolophe. La plupart du temps toutefois les granules neurosécrétoires demeurent liés à des trajets crinophores bien individualisés dont les fibres entretiennent avec une certaine fréquence des rapports

étroits avec diverses cellules nerveuses, généralement de type végétatif. Ces rapports suggèrent l'existence de véritables « articulations synaptiques » entre fibres neurosécrétoires et neurones effecteurs situés dans diverses régions du névraxe, ces articulations se faisant le plus souvent selon le type axo-somatique, parfois selon le type axo-dendritique. Il est généralement très difficile de décider s'il s'agit de synapses terminales ou seulement de synapses transitives au sens défini par R. Collin mais il ne nous paraît guère douteux qu'il s'agisse d'articulations interneuronales véritables, méritant d'être individualisées comme *synapses interneuronales de type neurosécrétoire*.

Nous avons donné plusieurs fois des schémas et des microphotographies et montré des préparations de telles articulations; néanmoins il ne semble pas qu'elles aient été prises en considération puisque, lors du 2^e symposium International sur la neurosécrétion, il est encore déclaré dans le résumé général : « La cellule neurosécrétoire peut toujours être définie comme une cellule nerveuse qui reçoit des influx nerveux mais ne les transmet pas à d'autres neurones ou à des organes effecteurs. L'axone des cellules neurosécrétoires se termine au niveau d'un espace vasculaire dans lequel il cède ses produits. Il est évidemment concevable qu'une cellule neurosécrétoire cède des granules sécrétoires visibles en n'importe quel point de sa surface cependant que son axone entretient des connections synaptiques avec d'autres cellules. Toutefois *aucun cas de ce genre n'est connu* et la définition de la cellule neurosécrétoire comme une cellule nerveuse sécrétant par son axone des granules microscopiquement décelables qui passent dans le sang est encore valable » (Traduit et souligné par nous).

Cette position de principe, qui prolonge celle formulée par E. SCHARRER en 1954 (« die neurosekretorischen Zellen dagegen produzieren Hormone *die nicht für die nervöse Funktion der Neuronen nötig sind*, sondern für physiologische Abläufe ausserhalb des nervösen Geschehens wie Wachstum oder Wasserhaushalt », souligné par nous) et qui reprend la définition proposée par KNOWLES au Symposium de Naples 1954 (« an important criterion for the classification of a cell as a neurosecretory element may turn out to be the blind ending of its axon ») a cessé d'être valable dès lors que les données morphologiques ont permis la mise en évidence de « synapses interneuronales de type neurosécrétoire » (BARRY 1954) et de « synapses neurosécréto-glandulaires » (DA LAGE 1954 dans l'adénohypophyse de l'Hippocampe). Elle l'est d'autant moins, pensons-nous, que nous avons rencontré de telles synapses dans plusieurs régions (système amygdalien, noyau périventriculaire postérieur, noyau parafasciculaire, noyau septal chez le grand Rhinolophe; noyau de la strie semi-circulaire chez la souris; noyau amygdalien chez le cobaye) et que, dans un registre tout différent, HODGSON et OZBAIS (1958) auraient constaté que les substances neurosécrétées peuvent exercer un effet tranquilisant sur le système nerveux (modifications de fréquence des influx spontanés) et agir sur le comportement. Chez les Invertébrés certaines images de dispersion de neurosécrétat à l'intérieur du névraxe auraient également été observées épisodiquement et se rencontreraient aussi après certaines interventions, comme la section des nervi corpori cardiaci chez les Phasmides (DUPONT-RAABE 1958). Quoiqu'il en soit de ces faits et pour nous limiter à ceux dont nous avons l'expérience directe, nous persistons à penser qu'il existe des

processus physiologiques de neurocrinie de substances neurosécrétoires et que les axones issus de cellules neurosécrétoires peuvent entretenir (et entretiennent effectivement) avec certains neurones des relations morphologiquement de type synaptique et vraisemblablement fonctionnelles, soit dans le sens simplement d'un passage d'influx conformément aux mécanismes habituels des transmissions synaptique, et sans intervention des substances neurosécrétées présentes à leur niveau, soit (ce que nous inclinons à penser mais dont il n'existe aucune preuve directe) dans le sens d'une influence régulatrice s'exerçant par l'intermédiaire d'une action spécifique des substances neurosécrétées.

— **PHYSIOLOGIE DIFFÉRENTIELLE DES VOIES NEUROSECRÉTOIRES EXTRA-HYPOPHYSAIRES.** — Il est pratiquement impossible de rien suggérer de précis, et surtout, de fondé, en ce qui concerne la physiologie différentielle éventuelle des diverses voies neurosécrétoires extra-hypophysaires; tout au plus peut-on présumer que les processus d'hydrencéphalocrinie observés à l'extrémité de certaines de ces voies et les aspects de neurocrinie et de synapses neurosécrétoires observés à l'extrémité (ou sur le parcours) d'un certain nombre d'autres parmi ces voies, ressortent de deux ordres de régulation différents. Pour le reste, en ce qui concerne ces dernières voies, on pourrait supposer qu'elles représentent le substratum morphologique de divers circuits fonctionnels du type rétro-action.

FORMATIONS NEUROSECRETOIRES DE LA REGION DU TUBER ET DE L'HYPOTHALAMUS LATERAL

Nous réunirons dans ce paragraphe diverses observations qui conduisent à penser que les NPO et les NSO et NPV ne représentent pas les seuls noyaux neurosécrétoires du diencephale, bien qu'ils soient les seuls constants et les plus évidents.

NOYAUX LATÉRAUX DU TUBER

Sous le nom de noyaux latéraux du tuber (NLT) on groupe généralement les noyaux magnocellulaires présents au niveau du tuber et de l'infundibulum chez les Poissons (HALLER 1898; GOLDSTEIN 1905; SHELDON 1912; HOLMGREN 1920; CHARLTON 1932). Ils sont, chez divers Poissons, le siège de phénomènes neurosécrétoires qui ont fait l'objet des études de FLORENTIN (1934), SCHARRER (1934-37), PALAY (1943), HILD (1951), de plusieurs travaux de STAHL (1954-57) et de publications de POLENOV (1957) et BREHM (1958). Ces recherches ont montré notamment l'existence de variations cycliques de l'activité des cellules des NLT, dont une coïncidence entre l'activité spermatogénétique et l'activité neurosécrétoire chez la Tanche (SCHARRER 1934, 1936; HILD 1950; E. et B. SCHARRER 1954) des images de passage transcépndymaire de produits neurosécrétés dans le LCR (SCHARRER 1935-37; HILD 1951; STAHL; BREHM 1958) et parfois des aspects en faveur d'un transit vers l'appareil hypothalamo-hypophysaire. Il semble que les substances (gomorinéglives) élaborées au niveau des NLT interviennent dans le déterminisme de l'activité des gonades, via l'adénohypophyse (STAHL 1956; POLENOV 1957; BREHM 1958) hypothèse qui a été parfois rapprochée du rôle attribué par divers chercheurs aux noyaux du tuber dans la sexualité chez les Mammifères (DRIGGS et SPATZ 1939; HILLARP 1949; HERTL 1952; LANGE-COSACK 1952; GAGEL 1953, etc...).

Selon RASQUIN et STOLL (1957) l'augmentation du neurosécrétat présent au niveau des NLT de divers Téléostéens soumis à des injections de pitressine et à l'hypotonie suggérerait une intervention de ces noyaux dans l'équilibre hydrique, mais les recherches ultérieures de FRIDBERG et OLSSON (1959) chez *Gasterosteus* n'ont pas confirmé ces observations.

Chez le Poisson-Chat (*Parasiturus asotus*) les granulations neurosécrétoires des NLT seraient CHP positives (ENAMI 1954) contrairement ce qui s'observe généralement chez les Poissons osseux. Chez l'Hippocampe enfin les NLT sont formés de grandes cellules de taille analogue à celle des cellules de la pars magnocellulaire des NPO mais ne présentent pas de signes évidents d'activité neurosécrétoire (DA LAGE 1958).

NOYAUX TUBÉRIENS

Dans les noyaux du tuber et le noyau hypothalamo-mamillaire on pourrait observer, avec une certaine fréquence, des inclusions acidophiles intra-neurales (ROUSSY et MOSINGER 1934 chez l'Homme et le chien; PETERS 1936; ZIESCHE 1943 et BARGMANN 1949 chez l'Homme). Dans certains cas ces inclusions peuvent être relativement abondantes, comme dans les cellules à grains azocarminophiles décrites par RANSTRÖM (1947) dans le noyau mammo-infundibulaire chez l'Homme, cellules retrouvées par WERHLE (1951) et BUTTLER-BRENTANO (1954) sur préparations trichromiques et plus récemment par LUNDBERG (1956) dans le même noyau infundibulaire. Des inclusions analogues mais CHP positives s'observeraient parfois à l'intérieur de divers neurones tubériens (SMITH 1951; dans les noyaux mammo-infundibulaires chez le rat et chez l'écureuil; PALAY 1953 chez l'Homme et chez le singe; BENOIT et ASSENMACHER 1956 chez le Canard).

Il est très difficile de se prononcer actuellement sur la signification des inclusions précédentes, d'autant qu'elles ont surtout fait l'objet de descriptions morphologiques et ne paraissent pas avoir été étudiées systématiquement dans des conditions physiologiques ou expérimentales précises.

Il en est de même des inclusions que nous avons observées au niveau de l'hypothalamus chez le rat blanc et la souris blanche. Topographiquement les cellules végétatives centrales qui renferment ces inclusions occupent une aire assez vaste et peuvent se rencontrer dans tout l'hypothalamus, avec une plus grande fréquence dans les régions ventromédianes et infundibulo-tubériennes. Il en existe également mais en petit nombre dans la région de l'amygdalum.

Morphologiquement elles offrent l'aspect soit d'éléments à noyau dense et cytoplasme chromophile, sans corps de Nissl décelables, soit de cellules à cytoplasme chromophobe ou peu colorable, parfois à peine visible, et à corps de Nissl généralement très discrets; soit enfin de cellules à noyau clair et péricaryon vésiculeux rappelant les cellules parenchymateuses de Gersh. Les inclusions colloïdes présentes dans ces cellules sont bien fixées par le BOUIN, le BOUIN-HOLLANDE et le HELLY, sont insolubles dans le fixateur alcool absolu-chloroforme, sont bien mises en évidence par les colorants acides (phloxine, fuchsin acide, éosine, etc...) et l'hématoxyline de REGAUD mais sont GOMORI-négatives.

Régulièrement sphériques, elles sont en nombre variable dans une même cellule : ordinairement uniques, parfois au nombre de 2 ou 3, rarement plus nombreuses. Elles présentent généralement un diamètre de l'ordre de 2 à 3 microns, c'est-à-dire comparable à celui des nucléoles, mais peuvent atteindre 5 et même 7 microns.

Il semble exclu que ces inclusions puissent résulter d'une colloïdopexie neuronale. Selon toute vraisemblance, il s'agit de produits d'élaboration intracellulaires, certaines images conduisant à penser qu'elles prennent naissance au voisinage ou au contact de la membrane nucléaire, peut-être même à partir d'éléments nucléaires figurés affectant l'aspect de fins granules acidophiles.

L'hypothèse selon laquelle ces inclusions auraient la signification d'un véritable produit de sécrétion nous semble corroborée par le fait :

— qu'elles sont fréquemment libérées dans le tissu nerveux, le plus souvent au niveau ou à peu de distance des péricaryons, sans doute à la suite de processus d'excrétion de type mérocrine.

— que certaines d'entre elles présentent des images de migration transépendymaire, vers la région de l'infundibulum et peuvent passer dans le LCR (hydrencéphalocrinie de substance colloïde CHP- d'origine neuronale).

— que d'autres peuvent se rencontrer au voisinage de capillaires sanguins ou agir peut-être par voie neurocrine, à la suite d'une lyse locale.

Nous signalerons en terminant ce paragraphe les observations curieuses, de HERLANT (1954) qui aurait observé une « neurosécrétion hémocrine Gomorinéga-tive » au niveau des vaisseaux du système porte hypothalamo-hypophysaire, des capil-

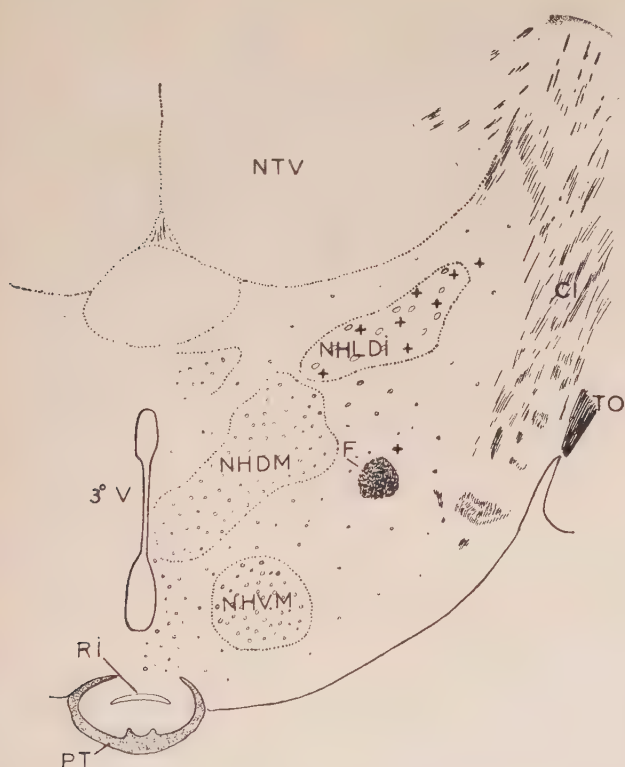


FIG. 13. — Schéma d'une coupe frontale d'hypothalamus de Taupe dans un plan légèrement postérieur aux noyaux paraventriculaires et supraoptiques.

CI : capsule interne — F : fornix — NHDM : noyau hypothalamique dorsomédian — NHLDI : noyau hypothalamique latéro-dorsal interstitiel — NHVM : noyau hypothalamique ventro-médian — NTV : noyau thalamique ventral — PT : pars tuberalis — R : recessus infundibulaire — TO : tractus optique — 3°V : troisième ventricule.

laires sinusoides du lobe antérieur et de divers vaisseaux de l'hypothalamus chez l'Homme. Cette « neurosécrétion », faiblement PAS+ serait colorable par l'hématéine de Baker et l'hématoxyline de Mallory et pâlirait après extraction à la pyridine.

CELLULES A GOUTTELETTES ACIDOPHILES DE L'HYPOTHALAMUS DE LA TAUPÉ

Chez *Talpa europea* nous avons découvert dans la région hypothalamique médio-latérale des cellules très particulières, généralement très volumineuses et remplies de nombreuses gouttes acidophiles, dont la taille varie d'une fraction de micron à 3 ou 4 microns environ. Ces cellules, peu nombreuses (quelques unités au total dans chaque moitié latérale du diencéphale chez un même individu), entretiennent fréquemment des rapports très étroits avec les capillaires sanguins.

Topographiquement les plus internes d'entre elles sont situées, immédiatement à l'extérieur du NPV (noyau filiforme de FORTUYN, 1912 et GURDJIAN, 1927). Elles sont dispersées à l'intérieur d'une région assez vaste, limitée en avant par le chiasma optique et en arrière par un plan frontal passant immédiatement en avant des tubercules mamillaires; elles semblent localisées électivement dans la partie moyenne de cette région, au voisinage du pilier antérieur du trigone. Morphologiquement leurs caractères très spéciaux et leurs rapports avec les capillaires sanguins conduisent, à défaut de preuves directes, à considérer leur signification neurosécrétoire comme très probable. Il se peut que ces cellules ne soient en état de charge granulaire que de façon épisodique, soit saisonnière soit selon les individus.



FIG. 14. — Cellules à gouttelettes acidophiles chez *Talpa europaea*. Dessin à la chambre claire OPL — microscope monoculaire Stiensie — objectif à immersion 1/15 — oculaire $\times 15$. — Nucléole en hachures — gouttelettes acidophiles en noir — contour cellulaire en pointillé.

NOYAU HYPOTHALAMIQUE LATÉRO-DORSAL INTERSTITIEL

Chez le cobaye, nous avons découvert, dans la région dorsale de l'aire hypothalamique latérale, des cellules nerveuses, d'un type particulier, dont le cytoplasme est littéralement rempli de granulations ou gouttelettes variant d'une fraction de micron à 2 ou 3 microns. Ces granulations se colorent plus ou moins vivement par les colorants acides (éosine, érythrosine, bleu d'aniline, fuchsine acide, phloxine) et par l'hématoxyline ferrique de Regaud; elles ne se colorent pas par

l'hématoxyline chromique de Gomori ni par la fuchsine paraldéhyde, donnent une réaction de Derrien et Turchini négative (réaction au tanin perchlorure de fer), ne se colorent pas par le soudan III ni par le vert de méthyle pyronine et ne réagissent que discrètement avec la ninhydrine. Examinées en contraste de phase elles se révèlent assez réfringentes. Le plus souvent le cytoplasme de ces cellules est d'autant moins chromophile que leurs granulations acidophiles sont plus réfringentes. Dans certains cas ces granulations apparaissent groupées en petits amas dont la disposition rappelle celle des corps de Nissl, au niveau desquels elles semblent se former, selon un processus comportant une sorte de virage acidophile de plages primitivement basophiles. Leur évolution semble se faire le plus souvent vers une augmentation progressive de taille mais comporte peut-être dans certains cas des phénomènes de congutination suivis d'une coalescence plus ou moins complète, à moins qu'il ne s'agisse parfois d'artefacts de fixation, éventualité peu probable mais que nous ne pouvons exclure absolument. Ainsi peuvent prendre naissance certaines cellules hyperchromatophiles « pourpres » qui ne doivent pas être confondues avec les cellules de type « sclérotique » décrites par certains auteurs dans les noyaux neurosécrétoires, mais qui peuvent se rencontrer également dans d'autres régions (ces cellules « sclérotiques » sont des éléments à cytoplasme dense, acidophile, à noyau parfois indistinct, saisi selon nous à un stade de fonctionnement rappelant l'état « pycnomorphe » de Nissl mais que certains auteurs interprètent comme des formes en voie de dégénérescence et qui, selon Seite, pourraient dans une proportion notable de cas être de simples artefacts. Quoiqu'il en soit de ce point, elles sont à distinguer absolument des cellules rétractées denses et chromophiles, à cytoplasme violacé avec la technique à la CHP, qui s'observent dans certaines conditions physiologiques et représentent des « stades régressifs » probablement liés à des sollicitations fonctionnelles excessives).

L'évolution des grains vers une perte progressive de leur colorabilité n'est pas exclue, mais les formes à grains très contrastés, peu nombreux, à la limite de visibilité (parfois légèrement basophiles) et groupés en un ou quelques petits amas intra cytoplasmiques nous semblent plutôt être des éléments dans lesquels le cycle sécrétoire a débuté depuis peu. Il importe d'ailleurs de souligner que la morphologie des cellules nerveuses à granulations acidophiles de l'hypothalamus latéro-dorsal du cobaye est susceptible de présenter des variations extrêmement importantes, en fonction desquelles on peut, schématiquement distinguer les types suivants :

— cellules de type I à grains de petite taille, difficilement visibles, groupés en petits amas séparés par des plaques cytoplasmiques plus ou moins importantes et dont la topographie rappelle celle des corps de Nissl.

— cellules de type II à noyau clair et vésiculeux, grains nombreux de taille moyenne, généralement peu espacés les uns des autres.

— cellules de type IIIa, à noyau généralement clair mais non toujours vésiculeux, à grains offrant plutôt l'aspect de gouttes ou gouttelettes parfois de grande taille, fréquemment très espacées, péricaryon d'aspect turgescent et de dimensions importantes, cytoplasme très délié ou indiscernable.

— cellules de type IIIb, analogues aux précédentes mais dont les gouttes acidophiles semblent envacuolées dans un système de cavités adjacentes et jointives.



FIG. 15. — Dessins de quelques types morphologiques de cellules à granulations acidophiles.

Il semble que ces divers types cellulaires dérivent directement l'un de l'autre par transitions insensibles, le type I prenant naissance à partir de cellules neuro-végétatives de taille moyenne ou grande, à corps de Nissl très fins, en petites plages basophiles à disposition périphérique. Le type III, le plus spectaculaire, que nous avons découvert tout à fait incidemment chez des cobayes traités par l'alloxane, est celui qui a précisément attiré notre attention sur ces éléments et motivé les recherches que nous avons entreprises depuis.

— cellules de type IV à noyau dense, rétracté ou chiffonné, péricaryon contracté, grains petits et très serrés, cytoplasme d'aspect densifié.

— cellules de type V à noyau dense, rétracté ou peu visible, corps cellulaire de dimensions moyennes ou faibles, granulations très chromophiles plus ou moins coalescentes et donnant à l'ensemble un aspect pourpre.

Ces deux derniers types se rencontrent avec une fréquence variable, le type II paraissant le plus fréquent et les types III et V beaucoup moins souvent réalisés.

D'une façon générale, chez un individu donné, il existe un type cellulaire dominant de façon très nette, les autres étant peu ou pas représentés.

Par ailleurs les cellules à granulations acidophiles entretiennent des rapports fréquents et intimes avec les capillaires sanguins. Cette impression immédiate peut être facilement précisée. Chez un cobaye par ex. sur un total de 827 coupes de cellules acidophiles représentant 300 cellules environ, nous avons observé dans plus de 50 % des cas des rapports extrêmement étroits avec les capillaires sanguins. Compte tenu du fait que l'incidence de certaines coupes est défavorable à la mise en évidence de tels rapports, il paraît loisible de considérer que *toutes les cellules acidophiles sont en contacts intimes avec ou à proximité immédiate d'au moins un capillaire.*



FIG. 16. — Rapports des cellules neurosécrétoires acidophiles du cobaye avec les capillaires sanguins.

La destination des granulations de ces cellules nous échappe complètement pour l'instant; leur excrétion interstitielle par voie méro- ou holocrine semble possible à en juger par certaines images et pourrait alors comporter un mode d'action de type neurocrine. Une action hémocrine paraît également possible, soit au niveau ou à proximité immédiate des péricaryons, soit à distance de ceux-ci au terme d'une migration interstitielle ou intra-neurique. Il est cependant très difficile de choisir entre ces diverses hypothèses, certaines images assez exceptionnelles pouvant avoir la signification d'artefacts ou étant susceptibles d'interprétations différentes. D'une façon schématique il semble que le seul point assuré soit que les granulations acidophiles demeurent pratiquement localisées au niveau des péricaryons ou à proximité immédiate de ceux-ci et ne s'observent à peu près jamais à distance le long des prolongements neuritiques.

Topographiquement les cellules à granulations acidophiles de l'hypothalamus latéral du cobaye sont localisées dans la région latérodorsale en arrière et au-

dessus du pilier antérieur du trigone (fornix), au-dessous du faisceau de Vicq d'Azyr ou mamillo-thalamique antérieur et en avant des noyaux mamillaires. Par rapport à la ligne médiane elles sont situées entre les noyaux hypothalamiques dorso- et ventromédian et le faisceau médian du télencéphale (qu'elles peuvent pénétrer plus ou moins vers l'extérieur) et occupent la région supérieure du noyau hypothalamique latéral (nucleus hypothalamicus lateralis de NISSEL, 1913 et de WINKLER et POTTER, 1914), un tiers environ de ces cellules étant d'ailleurs situé entre deux plans sagittaux tangents aux bords externe et interne du fornix, donc en dedans du noyau hypothalamique latéral (qui paraît d'ailleurs mériter le nom de « zone » ou « aire » hypothalamique latérale plutôt que de noyau proprement dit). Selon les numérations détaillées que nous-mêmes et notre élève BRUGNON avons fait chez plus d'une quarantaine de cobayes, le nombre total des cellules à granulations acidophiles varie selon les sujets de 100 à 1.000 environ, ce chiffre ne représentant d'ailleurs que les éléments en état de charge granulaire caractéristique. Si on veut bien considérer que le pourcentage de cellules neurosécrétoires des NPO ou NSO et NPV en état de charge neurosécrétoire est très variable mais le plus souvent de l'ordre de la moitié ou du tiers, voire beaucoup moins, du nombre total de ces cellules, *il semble qu'on puisse admettre que les cellules à granulations acidophiles de l'hypothalamus latéral du cobaye constituent un noyau d'une importance comparable à celle des NPV bien que légèrement inférieure*. Du fait de sa situation particulière nous avons proposé de désigner ce noyau comme *noyau hypothalamique latéro-dorsal interstitiel* (NHLDI). D'extension antéro-postérieure et latérale assez vaste, mais de faible densité, ce noyau peut être considéré comme formé d'éléments magnocellulaires diffus de type neurovégétatif central et de signification neurosécrétoire probable. Apparaissant dans un plan frontal postérieur aux NPV ce noyau, dans sa portion initiale, est plus ou moins intriqué avec les cellules du NPV accessoire latéro-hypothalamique (NPVLH), cellules elles-mêmes situées postérieurement par rapport aux NPV et aux éléments du noyau juxta-trigonal. Très exceptionnellement mais le fait vaut sans doute la peine d'être noté, des prolongements crinophores issus de cellules du NPV accessoire latéro-hypothalamique viennent au contact du péricaryon de certaines cellules à granulations acidophiles et constituent à leur niveau des terminaisons de type synaptique.

Du fait de leur localisation particulière les cellules à granulations acidophiles pourraient entrer en rapports non seulement (cf. ci-dessus) avec les prolongements de fibres issues des NPVLH, mais aussi avec des éléments du faisceau médian du télencéphale et de la formation réticulaire mésodiencephalique; il est de fait qu'on peut observer parfois de grandes cellules réticulaires au voisinage des cellules acidophiles du noyau hypothalamique latéral et que, par ailleurs, certaines fibres des faisceaux cortico-hypothalamiques à destination mamillaire et subthalamique (MAYER 1948) ou ventro-médiane et latéro-hypothalamique (BECK, MEYER et LE BEAU 1951) passent dans leur voisinage immédiat.

Du point de vue ontogénique enfin nous avons pu constater, chez des foetus et nouveau-nés, que les cellules à granulations acidophiles du NHLDI se différencient peu de temps après celle des NSO et NPV, au cours des premiers jours suivant la naissance et existent en quantités appréciables chez les cobayes de

6 jours. Ce fait, compte tenu d'autres caractères signalés antérieurement, nous conduit à considérer ces éléments comme des cellules normales, vraisemblablement neurosécrétoires et complètement différentes des neurones en para-amyloïdose signalés par MOSINGER (1956) ou des éléments neurovégétatifs granuleux décrits, au niveau du tuber et du noyau dorsolatéral hypothalamique de l'Homme en DI, par E. HAGEN (1957) ou, chez le chien pancréatectomisé, par H. GOEBELS

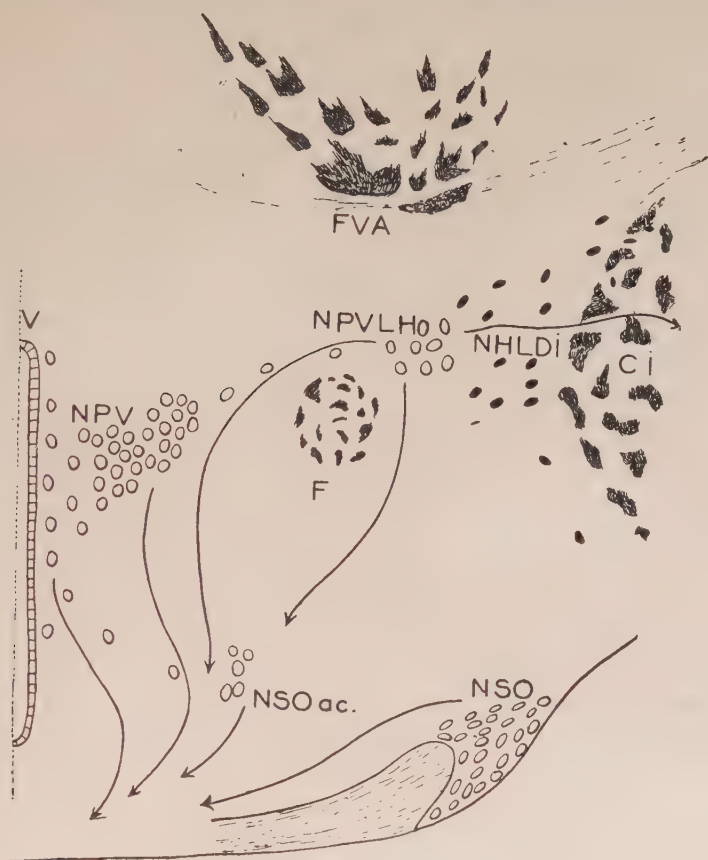


FIG. 17. — Schéma de la glande d'encéphale du Cobaye.

CI : capsule interne — F : fornix — FVA : faisceau de Vicq d'Azyr — NPV : noyau paraventriculaire — NPVLH : noyau paraventriculaire accessoire latéro-hypothalamique — NHLDI : noyau hypothalamique latéro-dorsal interstitiel — NSO : noyau supraoptique — NSO ac. : noyau supraoptique accessoire — V : 3^e ventricule.

(1957). Le problème de la signification physiologique éventuelle des cellules du NHLDI demeure pour l'instant sans réponse, les recherches faites dans différentes conditions physiologiques (gestation, post-partum, allaitement) ou expérimentales (œstrogènes, stérandryl, thyroxine, hormone thyroïdienne, basdène, prostigmine, atropine) ne nous ayant pas permis de recueillir d'indications précises à ce sujet (cf. Thèse BUGNON 1957). Plus récemment nous avons abordé ce problème par la voie de l'administration d'extraits de NHLDI à des souris blanches. Nos

expériences ont porté sur 10 souris (5 témoins et 5 expérimentés) se répartissant comme suit : 3 souris femelles ayant reçu pendant 2, 6 et 8 jours une injection intra péritonéale quotidienne d'un centimètre cube d'homogénat de NHLDI de cobaye (à la dose de 2 NHLDI par jour et par souris).

— 2 souris mâles ayant reçu pendant 7 et 5 jours une injection intrapéritonéale quotidienne d'1 cc d'homogénat de NHLDI de cobaye, élipidé par extraction acétonique (à la dose de 4 NHLDI par jour et par souris). Dans l'ignorance où nous sommes des actions éventuelles de ces extraits nous avons, sur chaque sujet expérimenté, prélevé le cerveau avec l'hypophyse, le corps thyroïde, le thymus, la rate, le pancréas, les surrénales, les gonades et les vésicules séminales ou les trompes.

Une autre série expérimentale en cours est représentée par des souris recevant en intrapéritonéales les résidus de distillation sous vide de l'acétone utilisée pour l'extraction des prélèvements de NHLDI. Chez les 2 mâles et les 3 femelles de notre première série expérimentale le corps thyroïde ne présente pas de modifications nettes par rapport aux témoins mais les surrénales sont plus ou moins hypertrophiées. Par ailleurs nous avons noté chez les mâles une certaine hypertrophie splénique (les rates des femelles n'ayant pas été examinées) et des modifications régressives de l'activité spermatogénétique sans changements notables des cellules interstitielles. De nouvelles expériences seront évidemment nécessaires pour confirmer la réalité des modifications précédentes et pour en préciser la signification.

Dans un travail récent MOSINGER, faisant allusion aux observations que nous venons de rapporter écrit : « J. BARRY (Nancy) décrit dans l'hypothalamus du rat blanc, de la souris blanche du cobaye et de la taupe des cellules neuro-végétatives distinctes par leur topographie et leur morphologie des noyaux supra-optiques et paraventriculaires et contenant des inclusions colloïdes acidophiles et gomorinégaives. Ces cellules sont fréquentes dans la région hypothalamique latéro-dorsale du cobaye et dans la région hypothalamique latérale de la taupe. Dès 1934 nous avons décrit ce phénomène chez l'Homme et chez le chien où ces inclusions et d'autres sont fréquentes dans les noyaux du tuber et le noyau hypothalamo-mamillaire qui comporte de nombreux éléments de l'hypothalamus latéral et postérieur. De telles inclusions existent aussi dans de nombreux autres territoires du névraxe et dans le système nerveux végétatif ».

Ces lignes appellent quelques commentaires rectificatifs :

1. Nous n'avons jamais assimilé, bien au contraire, les éléments que nous avons décrit chez la souris blanche et le rat blanc d'une part et chez le cobaye et la taupe d'autre part.

2. Chez le cobaye où nous les avons particulièrement étudiées, les cellules à granulations acidophiles ne se rencontrent ni dans les noyaux du tuber ni dans le noyau hypothalamo-mamillaire mais, selon la règle, dans la région dorsale de l'aire hypothalamique latérale.

3. Ces cellules, de l'avis d'anatomo-pathologistes qualifiés auxquels nous les avons montrées, ne ressemblent en rien aux éléments nerveux à inclusions pathologiques acidophiles décrits par divers auteurs.

4. Ces cellules se distinguent aussi parfaitement des cellules, normales celles-ci, décrites « dans de nombreux autres territoires du névraxe et dans le système nerveux végétatif » et renfermant divers produits figurés (dont des inclusions colloïdes acidophiles).

5. Elles constituent une formation nucléaire précise (à laquelle nous avons proposé de réserver le nom de noyau hypothalamique latérodorsal interstitiel) et qui, à notre connaissance, n'avait jamais encore été signalée (et étudiée) chez le cobaye.

6. Ces cellules, présentes chez tous les animaux examinés, quelle que fût leur provenance (nous avons étudié à ce sujet plus de cent cobayes) se différencient dans les jours qui suivent la naissance et offrent morphologiquement, un aspect « glandulaire » indiscutable, dont l'intérêt physiologique semble probable étant donné qu'il s'agit de cellules normales.

7. Nous ne pouvons préciser actuellement si ces cellules ont un rapport quelconque avec les éléments à inclusions acidophiles décrits par MOSINGER dans d'autres espèces et à un niveau différent de l'hypothalamus, mais nous doutons qu'il en soit ainsi si ces éléments possèdent réellement des caractères qui se retrouveraient dans d'autres régions du névraxe et du système nerveux végétatif.

Il n'est nullement exclu d'ailleurs que d'autres espèces renferment avec une moindre fréquence et un aspect glandulaire moins évident, des cellules analogues; cela nous paraît être le cas pour la taupe, voire pour le chat chez lequel RACADOT (communication personnelle) aurait observé une fois une cellule tout à fait semblable. Le fait que chez le cobaye la fréquence individuelle de ces cellules varie considérablement (nous avons observé des chiffres extrêmes allant de 1 seulement à plus de mille) suggère qu'il s'agit d'éléments ne passant peut-être qu'exceptionnellement (ou par de brèves périodes de leur cycle fonctionnel) par le stade de charge glandulaire. Il explique également la difficulté d'aborder par les seules techniques morphologiques (numérations; catégorisations par types fonctionnels) le problème de la signification physiologique éventuelle, indubitable selon nous, de ces cellules.

L'HYDRENCÉPHALOCRINIE DE SUBSTANCES NEURO- ET GLIOSECRETOIRES

Nous réunirons dans ce chapitre un certain nombre de données relatives aux processus d'hydrencéphalocrinie en général, notamment de substances neurosécrétoires, et aux phénomènes d'excrétion dans le LCR de produits d'origine épendymaire ou hypendymaire.

GÉNÉRALITÉS SUR L'HYDRENCÉPHALOCRINIE

Le terme d'hydrencéphalocrinie, proposé par R. COLLIN, désigne au sens large toute « sécrétion dans le liquide céphalorachidien » qu'elle soit morphologique (ou figurée) ou simplement chimique (hormonale ou autre) et non figurée. L'hydrencéphalocrinie a d'abord été étudiée pour les produits provenant de la préhypophyse (R. COLLIN 1926,

1928) puis pour ceux d'origine névroglique infundibulaire (R. COLLIN 1947) enfin pour ceux d'origine néurosécrétoire hypothalamique.

Nous laisserons de côté dans ce qui suit :

- les processus d'hydrencéphalocrinie par voie hémocrine,
- les processus d'hydrencéphalocrinie cellulaire d'origine intermédiaire (HERRING 1908; R. COLLIN 1926, 1928, 1929; ROUSSY et MOSINGER 1934) ainsi que ceux de substance colloïde d'origine intermédiaire (R. COLLIN 1924, 25; R. COLLIN et RACADOT 1950) qui peuvent être, les uns et les autres, invoqués comme les mécanismes de passage dans le LCR des hormones post-hypophysaires, notamment des GS, de la TSH et de l'interméline,

- les processus d'hydrencéphalocrinie d'origine névroglique observés au niveau de l'organe infundibulaire siège de remaniements épendymaires importants dans diverses espèces, notamment chez le chat et chez l'Homme (HERRING 1908; KIYONO 1926; POPA et FIELDING 1933; POPA 1934; ROMEIS 1940; FARKAS 1940; R. COLLIN et DOLLANDER 1942) et chez le cobaye (R. COLLIN 1947, 1950). A la faveur de ces remaniements peuvent se produire divers phénomènes d'hydrencéphalocrinie intrinsèque de cellules épendymaires, d'expansions de pitiocytes et même de cellules parenchymateuses de GERSH (cellules d'origine spongioblastique, d'aspect épithélioïde, parfois neuroïde, présentes surtout au niveau de l'EM, accessoirement dans le LN, à cytoplasme spumeux vacuolaire, avec des inclusions de type lipidique ou protidique et pouvant être considérées comme des hypendymocytes particuliers).

- les phénomènes sécrétoires observables éventuellement au niveau du revêtement épithélial épendymaire typique, déjà signalés par STUDNICK (1900) et GRYNFELT et EUZIÈRE (1919) et se manifestant par l'émission de vésicules claires apicales la présence de granules PAS+ (RACADOT) ou de grains CHP et AF+.

HYDRENCEPHALOCRINIE DE SUBSTANCES NEUROSÉCRÉTOIRES

L'hydrencéphalocrinie hypothalamique d'origine néurosécrétoire paraît avoir été signalée pour la première fois au niveau du 3^e ventricule par KUROTSU (1935) dans les NPV des Reptiles et par SCHARRE (1936) dans les NPO du crapaud.

Parmi les phénomènes d'hydrencéphalocrinie hypothalamique de substances néurosécrétoires les mieux connus sont ceux qui se rattachent au néurosécrétat CHP positif. Ils ont été décrits notamment par BARGMANN et coll. (1950) chez divers Vertébrés, par MAZZI (1952) chez les Sélaciens et Cyclostomes; BARGMANN (1953) chez divers Poissons; STUTINSKY (1953) chez l'anguille; R. COLLIN et BARRY (1954) chez le crapaud; CORDIER (1954) chez le Téléostéen *Liparis*; WILSON et al. (1957) chez *Hyla regilla*; HERLANT-MOEWS et MOL (1959) chez *Gegenophis*; H. LEGAIT et E. LEGAIT (1957) chez la Poule Rhode-Island; BARGMANN (1950) chez le chien; BARRY (1953, 1955) chez divers Mammifères (rat blanc, souris blanche, cobaye, Rhinolophidés etc...).

Chez les Vertébrés inférieurs l'hydrencéphalocrinie de substance néurosécrétoire concerne surtout le néurosécrétat colloïde alors que, chez les Vertébrés Supérieurs, elle concerne à peu près exclusivement le néurosécrétat granulaire. L'intensité de cette hydrencéphalocrinie (qui apparaît comme un processus physiologique discontinu) est très variable selon les circonstances physiologiques ou expérimentales : chez le crapaud *Bufo* par ex. elle nous a semblé particulièrement importante au moment de la copulation; chez le rat (STUTINSKY 1955) elle est nettement augmentée après hypophysectomie totale ou partielle; chez la Poule Rhode-Island (H. LEGAIT 1955-59) elle apparaît fonction de l'activité des noyaux néurosécrétoires et de la charge en néurosécrétat le long de la tige et du LN; elle est peu importante pendant le repos sexuel, la ponte et la mue et très marquée pendant la couvaison lorsque les noyaux néurosécrétoires sont très actifs. Chez le crapaud *Bufo vulgaris* nous avons observé en particulier :

— au niveau du recessus préoptique, une *hydrencéphalocrinie* abondante d'amas muriformes de colloïde neurosécrétoire, préalablement libérée dans le tissu nerveux; une *hydrencéphalocrinie* « dendritique » de type holomérocrine ou apocrine se produisant à l'extrémité de dendrites renflées, selon des modalités déjà décrites par MAZZI (1952) chez le Sélacien *Scylliorhinus* et par STUTINSKY (1953) chez *Anguilla*; enfin une *hydrencéphalocrinie* « holocrine », ou cellulaire, pouvant intéresser certaines cellules neurosécrétoires (*hydrencéphalocrinie* neurocytaire). Dans certains cas la libération interstitielle de colloïde neurosécrétoire paraît s'accompagner d'une lyse cytoplasmique et nucléaire et constituer une autre sorte de neurosécrétion de type holocrine.

— au niveau du recessus infundibulaire, sous forme de nombreux et volumineux corps de Herring, dont on peut suivre la lyse progressive, avec vacuolisation et perte de colorabilité au sein du LCR. Il semble d'ailleurs que les processus d'*hydrencéphalocrinie* de neurosécrétat granulaire débordent le cadre du III^e ventricule, ainsi que nous avons pu le montrer chez la souris blanche, au niveau du plafond des ventricules latéraux et ainsi qu'il est rendu probable par l'existence de fibres crinophores latéro-ventriculaires retrouvées par H. LEGAIT (1957) chez le hamster et par WILSON et al. (1957) chez *Hyla regilla*.

Une seconde forme d'*hydrencéphalocrinie* neurosécrétoire dont la signification est beaucoup plus délicate à préciser, est représentée par les produits gomorinégatifs dont le passage dans le LCR a été décrit par FLORENTIN (1934) et SCHARRER (1936) au niveau des N.L.T. de la tanche et dont le caractère CHP— a été vérifié par HILD (1950). Ce dernier auteur a signalé également des images d'*hydrencéphalocrinie* dans le LCR de produits gomorinégatifs élaborés par le noyau des cellules du segment ventral parvocellulaire des NPO de *Tinca*, ces produits subissant préalablement une excrétion interstitielle. Chez le rat blanc et la souris blanche (BARRY 1954) nous avons également observé des images de passage dans le LCR infundibulaire de gouttelettes colloïdes acido-philés CHP—.

Les observations relatives à l'*hydrencéphalocrinie* de neurosécrétat granulaire CHP et AF positif suggèrent le passage dans le LCR des principes post-hypophysaires dont on sait qu'ils sont plus ou moins liés à ce neurosécrétat.

Il est de fait que les hormones post-hypophysaires se rencontrent, au moins de façon discontinue, dans le LCR et que leur taux y varie selon les conditions physiologiques ou expérimentales. La présence d'ocytocine dans le LCR (contestée par VAN DYKE et coll., 1929, et FRIEDMANN 1933) paraît bien établie par les observations de divers auteurs (TRENDELENBURG 1924; JANOSSY et HORWATH 1925; MESTREZAT et VAN CAULAERT 1926; DELEONARDI 1936; CHANG et coll. 1938; UNGAR 1939, etc...) de même que celle d'ADH et divers facteurs semblent susceptibles d'agir sur leur cession. Chez le chien par ex. l'injection d'adrénaline IV à fortes doses produit la libération de substances à activités post-hypophysaires dans le LCR (MARTINI et ROVATI 1952). Chez le lapin et le chien les perturbations de l'activité nerveuse supérieure augmentent la cession d'ADH dans le LCR (KAKHANA 1957).

On pourrait évidemment, et cela a été écrit, soutenir que la présence des hormones post-hypophysaires dans le LCR n'a pas de signification particulière,

étant donné qu'elles existent normalement dans le milieu intérieur et que le LCR n'est qu'un secteur un peu particulier de ce dernier et se formant à partir de celui-ci. En réalité ce n'est probablement pas par hasard que se produisent les phénomènes d'hydrencéphalocrinie neurosécrétoire gomoripositive qui constituent la source directe d'une partie au moins des hormones post-hypophysaires présentes dans le LCR. Il importe donc de chercher quelle pourrait être la signification éventuelle de ces phénomènes. Deux hypothèses principales se présentent à l'esprit :

— celle d'une action spécifique sur certains récepteurs sensitifs intra-épendymaires (R. COLLIN 1955), dont l'existence a été établie par divers auteurs (AGDHUHR 1922; KOLMER 1930; LARUELLE 1934-35-38; DEERY 1935; R. COLLIN et FONTAINE 1936; PEESONEN 1940; ROUSSY et MOSINGER 1946, etc...) cette action se faisant selon le schéma : hydrencéphalocrinie de substances post-hypophysaires → esthésioneures intra épendymaires → voie amyélinique para-épendymaire de LARUELLE (1934) et KRÜCKE (1949) → neurones préganglionnaires centro connecteurs → cellules végétatives post ganglionnaires → effecteurs viscéraux (éventuellement glandes endocrines).

— celle d'une action s'exerçant électivement au niveau des plexus choroïdes. Une telle action paraît suggérée par l'existence d'une activité ADH des plexus choroïdes du 3^e ventricule (1 unité de pitressine environ chez *Bufo arenarum*, TRAMEZZANI et URANGA 1955) et le fait que cette activité (absente des P.C. du 4^e ventricule) est soumise à certaines variations saisonnières (URANGA 1957). Par ailleurs J. ARIENS, KAPPERS et al. (1958) ont signalé que les plexus choroïdes télencéphalo-diencéphaliques de l'*Axolotl* renferment du matériel gomori positif provenant d'une absorption à partir du LCR et passant ensuite dans les vaisseaux. Plus particulièrement (E. et H. LEGAIT) la présence de terminaisons sensibles au niveau des plexus choroïdes du 3^e ventricule chez la poule et les variations d'activité de ceux-ci en rapport avec les variations de la voie neurosécrétoire conduiraient à penser que le taux d'ADH du LCR peut intervenir dans la régulation locale du fonctionnement de ces plexus.

Personnellement nous pensons, étant donné que les cellules des plexus choroïdes sont le lieu principal de filtration des constituants liquidiens et solubles du plasma et que ces cellules présentent, au microscope électronique, des invaginations basales caractéristiques (analogues à celles qui s'observent au niveau des cellules des tubes I et II du néphron, comme au niveau des cellules des procès ciliaires ou même des néphridies des Invertébrés), que les hormones post-hypophysaires interviennent à ce niveau comme à celui du rein :

— en perméabilisant les cellules des plexus choroïdes à la diffusion passive de l'eau du plasma sanguin vers le LCR (rôle assumé surtout par l'ADH).

— accessoirement en réglant les échanges électrolytiques du plasma au LCR (rôles assumables par l'ADH et l'ocytocine).

Cette hypothèse pourrait être soumise à diverses vérifications expérimentales relativement accessibles.

GÉNÉRALITÉS SUR LES ORGANES CIRCUMVENTRICULAIRES

Les « organes circumventriculaires » sont représentés par un ensemble de formations très particulières qui possèdent un certain nombre de caractères communs et dont la physiologie, pratiquement inconnue, paraît néanmoins liée à l'économie générale du LCR ou de certains de ses constituants, raison pour laquelle nous en dirons brièvement quelques mots avant d'étudier plus en détail l'un d'entre eux : l'organe sous-commisural.

Parmi les caractères généraux des organes circumventriculaires nous signalons (d'après HOFER 1958) :

- la grande extension zoologique,
 - le siège médian et le caractère impair, sauf pour l'organe para-ventriculaire (OPV) pour l'area postrema (AP) et pour l'organe sous commissural (OSC) de la lamproie.
 - la situation circumventriculaire, en principe autour du 3^e ventricule (excepté l'AP) et, pour certains, au niveau de ses communications avec les ventricules latéraux (cas de l'organe subfornical ou OSF) et avec l'aqueduc de SYLVIVS (cas de l'OSC) :
 - la vascularisation intense,
 - l'aptitude à fixer les colorants vitaux (sauf pour l'OSC),
 - l'absence de limitante gliale interne continue et, dans le cas où ils atteignent la surface cérébrale (cas de l'organe vasculaire de la lame terminale ou OLT), l'absence de limitante gliale externe.
 - la présence à leur intérieur de fibres amyéliniques ou ayant généralement perdu leur gaine de myéline.
 - éventuellement la terminaison à leur niveau de fibres neurosécrétoires (cas de la paraphyse des Amphibiens et Reptiles; E. SCHARRE 1951, HILD 1951, ANANTHANARAYANAN 1955; de l'OSF des Oiseaux : LEGAIT 1957 et 58 et de certains Simiens : HOFER 1958; de l'épiphyse de certains Mammifères : BARGMANN 1954; BARRY 1955-56).
- Chez les Mammifères les organes circumventriculaires, exception faite pour l'AP, l'OSF et l'OPV (parfois désigné comme organon vasculosum hypothalami) proviennent :

- soit de la lame épithéliale (lamina epithelialis) : du diencephale, c'est le cas de l'organe pariétal qui comprend chez les mammifères la paraphyse (vestigiale), le recessus supra-pinéal, l'épiphyse et l'OSC : du diencephale et du rhombencéphale, c'est le cas des plexus choroïdes des 3^e et 4^e ventricules, investis secondairement par des lames mésoblastiques.

— soit de la paroi cérébrale demeurée relativement mince, c'est le cas de l'OLT (ou organon vasculosum laminae terminalis) et, à la rigueur, de la neurohypophyse.

Nous ne ferons que citer l'AP, formation paire du 4^e ventricule (areae postremae, WISLOCKI et PUTNAM 1920, 21) qui existerait également chez les Oiseaux, selon MOLL (1951) et interviendrait dans la régulation (production et résorption) du LCR et dans la chémoréception (OZAWA 1957 chez l'Homme et divers mammifères); ses capillaires examinés au microscope électronique possèdent une ultrastructure très particulière qui suggère l'existence d'un courant liquide intense vers la lumière vasculaire et une zone sous-endothéliale spéciale analogue à celle observée dans les glandes endocrines (MORATO et DAVID FERREIRA 1957 chez le lapin). Les cellules névrogoliques de l'AP, de type hypendymocytaire, renferment parfois des granules CHP + (BARRY 1954 inédit; observations chez les Rhinolophidés) analogues aux formations que nous avons proposées, en 1953, de désigner sous le nom de « granules denses ».

L'OLT, non étudié en dehors des mammifères, paraît assez voisin de l'OSF et de l'AP, qui proviennent probablement tous deux de proliférations locales de la matrix épendymaire. Il présente une vascularisation très particulière et il se pourrait que certaines fibres neurosécrétoires d'origine paraventriculaire se terminent à son niveau ou dans son voisinage.

ORGANE PARAVENTRICULAIRE

L'organe paraventriculaire (OPV ou *organon vasculosum hypothalami*) situé au niveau des faces latérales du 3^e ventricule, dans sa zone hypothalamique ou dans sa zone thalamique ventra-caudale, selon les cas, est représenté surtout par une différenciation épendymaire, plus ou moins plissée et assez vascularisée, qui s'observe chez certains Poissons (HOLMGREN et CHARLTON; AGDUHR 1932) chez certains Reptiles et Oiseaux (KAPPERS 1920; CHARLTON 1928; CRAIGIE 1931; KUROTSU 1935) et chez les Mammifères (ROUSSY et MOSINGER 1938; MOON 1938). Chez ces derniers il est fréquemment situé en regard des NPV d'où le nom d'organe « paraventriculaire » qui lui a été donné par ROUSSY et MOSINGER (1938) mais qu'il mérite également chez les Oiseaux.

Ses fonctions sont très mal connues : élaboration du LCR (CHARLTON 1938) rôle de sécrétion et de résorption (E. LEGAIT 1942), rôle en relation avec la sécrétion des NPV ou l'hypophyse (LE GROS CLARK 1938; ROUSSY et MOSINGER 1938), rôle sensitif récepteur etc...

ORGANE SUBFORNICAL

Le *tubercule intertrigonal* (Putnam 1922) ou *organe subfornicul* (Pines 1926) rappelle l'AP par sa texture, tous deux présentant les caractères des vieux noyaux végétatifs (SPATZ et PACHE 1935; GAUPP 1939) notamment l'absence de fibres myéliniques, la vascularisation abondante et le siège juxta-ventriculaire. Bien développé chez tous les Mammifères (SPEIGEL 1918; PUTNAM 1922; PINES 1926 etc...) où la parapyse régresse rapidement, il se rencontre également chez les Vertébrés non mammaliens, où il mérite plutôt le nom d'« organe interventriculaire » (WATERMANN et ABDEL-MESSEIH, 1957).

L'organe interventriculaire (ou infraseptal) des Oiseaux paraît physiologiquement actif, les vésicules parapyseires qui l'entourent semblant peu actives (E. et H. LEGAIT 1956). Selon la plupart des auteurs (BARGMANN 1942; KUHLENBECK et J.A. KAPPERS 1955; E. et H. LEGAIT 1958; WATERMANN 1958) il doit être formellement distingué de la parapyse à la laquelle rien ne permet de l'homologuer sérieusement.

Chez les Reptiles et les Batraciens (où son existence a été confirmée par PINES et SCHEFFTEL 1929), il semble que l'OSF soit moins développé que la parapyse. Chez les Poissons, notamment les Téléostéens, ces deux formations sont absentes ou peu développées (H. LEGAIT et GRIGNON 1957).

D'une façon générale l'OSF est constitué par un feutrage névroglie lâche, vacuaire, dans les mailles duquel on trouve des cellules parenchymateuses, nerveuses, macroglie et des cellules épendymaires à longs prolongements analogues aux tanycytes d'HORSTMANN (1958).

Des cellules nerveuses peuvent se rencontrer dans l'OSF, par ex. chez la Poule (E. et H. LEGAIT 1957) et chez le cobaye (BARRY inédit, certaines ayant même des caractères les rapprochant des cellules des NPV). On ignore complètement la destination des fibres nerveuses amyéliniques en provenance de l'OSF de même que l'origine des fibres qui s'y rendent sauf lorsqu'il s'agit de fibres neurosécrétoires, probablement issues des NPV, et signalées épisodiquement par quelques auteurs, dont E. et H. LEGAIT chez les Oiseaux et HOFER (1958) chez les singes *Cebus* et *Macaca mulatta*.

Le rôle de l'OSF, pratiquement inconnu est sans doute comparable à celui de l'AP dont il se rattache par plusieurs caractères.

ORGANE SOUS-COMMISSURAL

L'organe sous-commissural dont la première description a été faite par STIEDA (1870) consiste surtout en une différenciation épendymaire tapissant la surface interne de la commissure blanche postérieure, commissure principale (et archai-

que) du cerveau moyen. Sa répartition zoologique est très vaste puisqu'il se rencontre chez les Cyclostomes (DANDY 1906, 1907), les Plagiostomes, les Téléostéens et Ganoïdes, les Batraciens, les Reptiles, les Oiseaux et les Mammifères. Les cellules qui forment la majeure partie de l'OSC représentent une différenciation locale de l'épendyme dont les épendymocytes, ciliés, deviennent particulièrement hauts, d'aspect cylindrique et possèdent des caractères sécrétoires très particuliers.

Il est curieux et peut-être instructif de noter que l'organe *infundibulaire* de l'Amphioxus (homologue du sac vasculaire des Poissons selon BOEKE, 1902, 1908, 1913), dont l'interprétation systématique est particulièrement délicate, peut être considéré à la fois comme une première ébauche de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire des Vertébrés et comme un précurseur de l'OSC. Il donne en effet naissance à une très fine fibre (WOLFF 1907) s'étendant à tout le canal central du névraxe et qui, n'étant sa position ventrale, serait identique à la fibre de REISSNER engendrée par l'OSC de la plupart des Vertébrés (OLSSON et WINGSTRAND 1954). Par ailleurs des granules CHP+ s'observent dans les cellules épendymaires de l'Amphioxus, notamment celles qui tapissent le « canal dorsal central », quelques granules CHP+ s'observant également dans les cellules de JOSEPH (qui sont de volumineux neurones situés dans la paroi cérébrale dorsale post mésentencéphalique) et dans les cellules épendymaires de la région du recessus neuroporique (d°).

Chez la Lamproie, contrairement à ce qui s'observe chez les autres Vertébrés, l'OSC est une formation d'aspect pair, en fait bipartite par une évagination médiane du toit mésentencéphalique aminci désignée sous le nom de *mésophyse*.

Chez l'embryon de *Salmo* et d'*Esox* (OLSSON 1956, 58) existe une formation transitoire, l'organe *flexural*, situé dans la région dorsale du pli encéphalique ventral et formée de hautes cellules épendymaires qui renferment des grains CHP+ et paraissent donner naissance à la première ébauche de la fibre de REISSNER.

Dans la plupart des espèces l'OSC donne naissance à une formation fibrillaire, la fibre de REISSNER, absente toutefois, parmi les Mammifères, chez l'Homme et chez les Cétacés. L'ensemble OSC + fibre de REISSNER constitue l'organe *sagittal* de KOLMER.

Les recherches faites à l'aide des techniques de Gomori à la CHP et l'AF ont permis de montrer que :

— les cellules de l'OSC renferment de nombreux granules CHP et AF+, qui semblent subir un processus d'hydrencéphalocrinie et participer à la constitution de la fibre de REISSNER (observations de STUTINSKY 1950 chez la grenouille et 1953 chez l'anguille; BARGMANN et SCHIEBLER 1952 chez le chien; WISLOCKI et LEDUC 1952 chez le rat; MAZZI 1952 chez divers Batraciens; BARRY 1953-1954 chez la grenouille, le lézard, le pigeon, le lapin, le cobaye et, depuis, chez la souris blanche, le rat blanc, le campagnol, le hamster, le hérisson, la taupe, le bec de corail; WINGSTRAND 1953, chez divers Reptiles : *Lacerta*, *Sceloporus*, *Tropidonotus*, *Testudo*, *Chelone*, *Crocodilus*; chez divers Amphibiens, *Rana*, *Hyla*, *Pelobates* et chez le poulet White-Leghorn; GOSLAR et TISCHENDORF 1953, chez divers Poissons et Amphibiens; ARVY et al. chez le

Saumon; OKSCHE 1955 chez divers Vertébrés; E. et H. LEGAIT 1956 et années suivantes chez divers Vertébrés, etc...)

— les granules présents dans les cellules épendymaires de l'OSC sont vraisemblablement différents de la substance de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire. En faveur de cette différence s'inscrivent diverses constatations notamment : le fait que ces granules sont toujours décelables après fixation alcoolique (WISLOCKI et LEDUC 1952; MAZZI 1952) et après fixation par l'alcool-chloroforme (BARRY 1953) qui suppriment la colorabilité de la substance de la voie neurosécrétoire :

— le fait que leur coloration par la CHP résiste beaucoup plus à la différenciation très poussée par l'alcool chlorhydrique (BARRY 1953).

— le fait qu'ils se colorent inégalement par le bleu Alcian et beaucoup plus par le test de Chévremont et Frédéric de détection des groupements —SH (H. LEGAIT 1959).

— le fait qu'ils apparaissent plus précocement au cours de l'ontogénèse (6^e jour de l'incubation chez l'embryon de poulet; avant l'éclosion chez *Salmo salar* L, ARVY et al. 1955; 7^e jour chez l'embryon de poulet Rhode-Island, GRIGNON 1956; 5^e et 6^e semaines chez l'embryon de cobaye, BARRY 1957, inédit).

— le fait enfin que les variations du neurosécrétat hypothalamo-hypophysaire et des granules de l'OSC ne sont pas parallèles au cours du cycle évolutif chez *Salmo salar* L. (ARVY et al. 1955).

Discret chez l'alevin et le jeune parr, la substance CHP+ de l'OSC s'accroît considérablement lors de la smoltification et, ultérieurement, mais moins fortement, lors de la transformation en mended, après la fraye et le retour vers la mer (d°).

Du point de vue chimique la sécrétion de l'OSC serait riche en cystine et renfermerait de l'acide sialique (OLSSON 1958); cette richesse en cystine expliquerait la gomoripositivité des granules de l'OSC et leur coloration par le bleu Alcian et le test de CHÉVREMONT. Quant à la fibre de REISSNER elle serait composée, au moins en partie, de sialomucines. Des fibres neurosécrétoires peuvent

PLANCHE V

NEUROSECRÉTION DIENCÉPHALIQUE CHEZ TALPA EUROPEA

FIG. 3. — Cellule à gouttelettes acidophiles de l'hypothalamus latéral.

FIG. 4. — Amas granulaires gomori positifs (« granules denses ») au niveau du péricaryon de gliocytes de la région infundibulo-tubérienne.

FIG. 5. — Formation gomoripositive (type corps de Herring granuleux) dans la région infundibulo-tubérienne.

FIG. 6. — Formations colloïdes interstitielles dans la région du noyau para-ventriculaire.

FIG. 7. — Formation gomoripositive étoilée, située dans l'hypendyme sous-commissural. En haut et à droite on aperçoit quelques noyaux de cellules de l'épendyme sous-commissural.

FIG. 8. — Substance gomoripositive (→) entourant un vaisseau de l'hypendyme sous-commissural coupé longitudinalement.

FIG. 9. — Substance gomoripositive (→) entourant un vaisseau hypendymaire coupé transversalement. L'épendyme sous-commissural est visible immédiatement au-dessus.

Toutes ces microphotographies ont été prises au même grossissement, sur préparations à l'hématoxyline chromique-phloxine (sauf celle correspondant à la figure 6 qui a été traitée par la fuchsine paraldehyde).

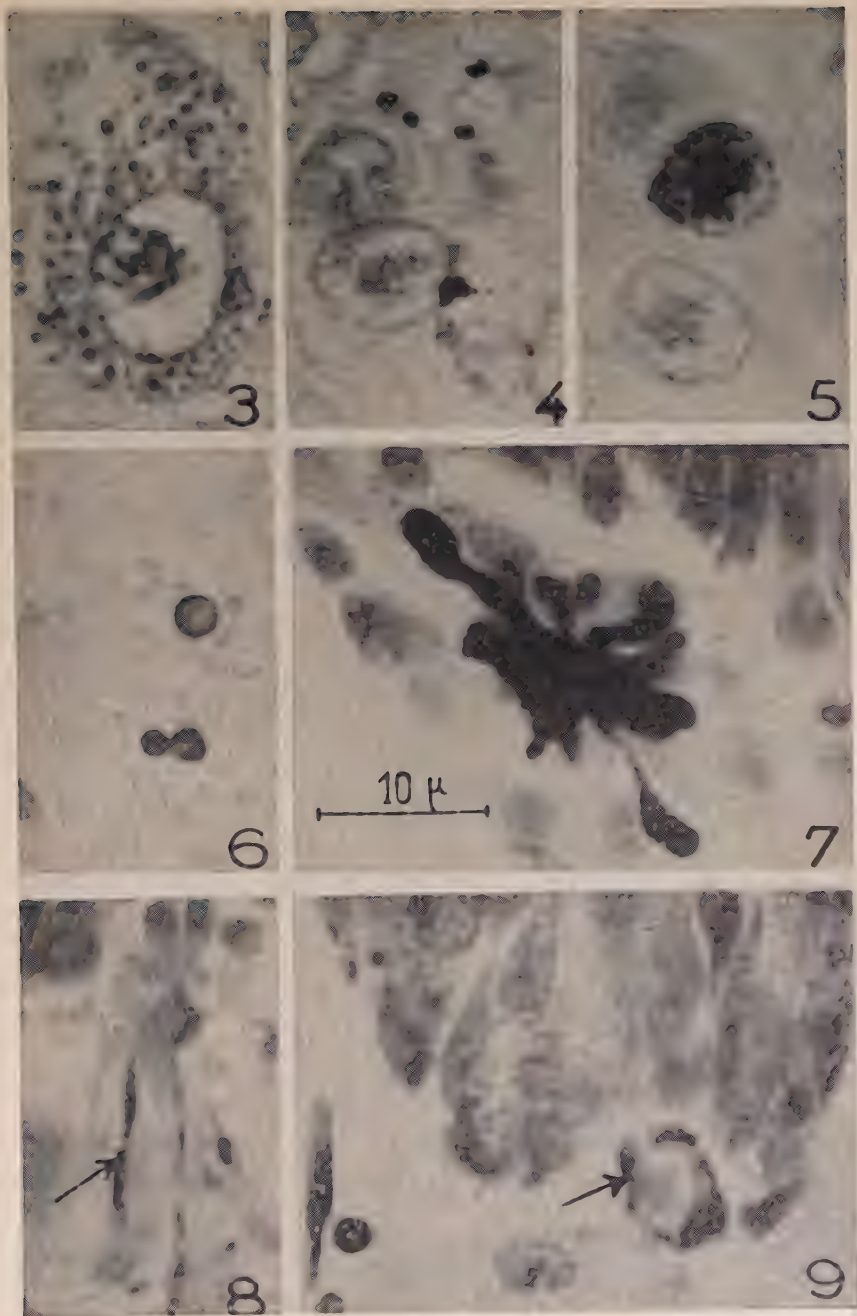


PLANCHE V

enfin se rencontrer épisodiquement au voisinage de l'OSC et de la commissure blanche postérieure, chez divers Mammifères, tels les Rhinolophidés ou les Erianacéidés (BARRY 1954, 57) et chez divers Reptiles (E. et H. LEGAIT 1956).

Peut-être vaut-il la peine de noter que les granules présents dans les cellules épendymaires de l'OSC présentent des intensités de coloration et des dimensions variables selon les espèces mais, surtout, qu'on peut également rencontrer dans l'hypendyme de l'OSC des formations $CHP+$ et $AF+$ de morphologies extrêmement diverses.

Chez le cobaye par ex. s'observent des grains grossiers, très fortement CHP et $AF+$, analogues aux granules denses dont nous parlerons plus loin et qui, contrairement à ceux des épendymocytes de l'OSC, sont encore mis en évidence par les techniques précédentes lorsqu'on supprime les temps de mordantage par le Bouin-Alun de chrome ou bien le temps d'oxydation permanganatée sulfurique et de décoloration par l'acide oxalique (BARRY 1953). Chez la Taupe, on rencontre dans l'hypendyme des flaques et des rosettes fortement CHP et $AF+$, à côté de traînées granuleuses plus faiblement colorées et vraisemblablement contenues dans les prolongements basaux des cellules épendymaires. Chez le petit Rhinolophe enfin, qui ne possède pas d'OSC nettement différencié, l'hypendyme sous-jacent peut renfermer parfois des amas d'aspect mucoïde, légèrement ou moyennement gomoripositifs, alors que les cellules épendymaires paraissent dépourvues de granules $CHP+$. Dans certaines espèces enfin, notamment chez la taupe, une partie des substances gomoripositives de l'hypendyme sous-commisural est disposée sous forme de gaines péricapillaires, suggérant la possibilité d'une sécrétion hémocrine (BARRY 1956). Des images analogues ont été signalées par OKSCHE (1955) et GRIGNON (1956). D'autres images que nous avons observées chez divers Batraciens et que GRIGNON a notées chez l'embryon de poulet, suggèrent également la possibilité d'une migration des granules des épendymocytes de l'OSC le long de leurs prolongements périphériques, en direction de la limitante névroglie externe. Si l'étude de l'OSC a fait l'objet de progrès notables depuis l'application des techniques à la CHP et l' AF et des réactions de détection des groupements. SH, son étude physiologique demeure fort peu avancée.

Si son rôle dans la fixation (SARGENT 1903) et l'origine de la fibre de REISSNER (KOLMER 1921, 1926; MAZZI 1952; WINGSTRAND 1953; COSNIER 1959) ne paraît pas douteux, les hypothèses formulées quant à ses autres fonctions éventuelles demeurent très discutées, depuis celle de son rôle sensoriel (DENDY 1909; DENDY et NICHOLLS 1910; NICHOLLS 1912, 1917, etc...) ou de résorption (PASTORI 1929; KRABBE 1933; LEGAIT 1942; STUTINSKY 1953) jusqu'à son rôle sécrétoire (BAUER-JOKL 1917; PEESONEN 1943 et de nombreux auteurs depuis ces dernières années) ou son intervention dans l'équilibre hydrique.

Bien que l'OSC ne paraisse pas renfermer d'ADH ou de substances à action antidiurétique (WINGSTRAND 1953) il se pourrait qu'il joue un rôle dans l'équilibre hydrique, sa destruction entraînant une déshydratation aiguë chez le rat (GILBERT 1956-57) et l'assoiement provoquant chez le même animal une augmentation de la sécrétion $PAS+$ présente au niveau de l'OSC (GILBERT 1958). Toutefois des études récentes d'OLSSON (1958) et de FRIDBERG et

OLSSON (1959) chez *Gasterosteus* n'auraient pas révélé de rapports évidents de l'OSC avec la régulation osmotique.

Quant à la fibre de REISSNER dont on a suggéré sur la base d'expériences de section qu'elle jouerait un rôle dans le transport en direction cranio-caudale des produits de sécrétion CHP+ sécrétés dans le LCR par les cellules de l'OSC (OLSSON 1957) des expériences récentes paraissent avoir contourné cette hypothèse. Chez le cobaye des expériences de section de la fibre de REISSNER dans la région dorsale basse (BUGNON 1958) ne nous ont pas permis d'observations démonstratives, les éléments de la fibre ayant été rompus et dissociés par le traumatisme opératoire.

PLURALITÉ DES SUBSTANCES GOMORIPositives

Nous voudrions terminer cette seconde partie de notre travail en insistant sur la pluralité des substances révélables par les techniques de GOMORI à la CHP et l'AF. Sans parler de la kératine, électivement révélée au niveau des assises cornées de l'épiderme (PEARSE 1951; SCOTT 1953; BARRY 1954, inédit : BRAUN-FALCO et RATHJENS 1954; HERGERSBERG 1957, etc...) ou de la kératohyaline (CHP+) et des pigments et propigments mélaniques (BARRY 1954, inédit) voire même de l'élastine (fortement AF+ et aussi CHP+), les techniques à la CHP et l'AF sont susceptibles de mettre en évidence :

— la *substance neurosécrétoire de la voie hypothalamo-hypophysaire et des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires*. Les grains neurosécrétés (type α de LUNDBERG 1957) sont CHP et AF+ uniquement après oxydation et ne sont pas PAS+ ou très faiblement et après action prolongée du réactif de SCHIFF.

— les *grains* (PAS—, FEULGEN et bleu Alcian+) de l'OSC.

— les *granules cytoplasmiques gliocytaires*, présents dans diverses zones du SNC, notamment autour du 3^e ventricule et des ventricules latéraux (WISLOCKI et LEDUC 1953; BARRY 1953; DIEPEN et al. 1954). Ces granules, que nous avons proposé en 1953 de désigner sous le nom de « granules denses », se rencontrent surtout chez les Vertébrés supérieurs et dans des régions assez particulières : substance grise périventriculaire du diencéphale, notamment dans la zone infundibulaire (lapin, cobaye), substance grise péri-aqueductine, hypendyme sous-commissural, hypendyme du pourtour des ventricules télencéphaliques (chez la souris blanche), éventuellement dans divers organes cicumventriculaires, dans la région septale, le tubercule olfactif, etc... Des granules analogues peuvent se rencontrer dans les cellules épendymaires banales. Bien qu'il soit fort difficile de préciser leur origine (phagocytaire selon WISLOCKI et LEDUC 1953) et de choisir entre les hypothèses opposées de la *gliosécrétion* et de la *gliopexie*, il nous semble que ces granules représentent des produits spécifiques, contrairement à l'hypothèse de DIEPEN et al. (1954) qui considèrent que les granules gliocytaires CHP+ présents dans les régions paraventriculaires et infundibulo-tubérienne de divers Mammifères (souris, hérisson, rat, etc...) représentent des formes de stockage du neurosécrétat granulaire. Selon d'autres auteurs ces formations (à siège infundibulo-tubérien fréquent) seraient en rapport avec les fonctions sexuelles. Personnellement malgré de nombreuses comparaisons faites chez des Mammifères,

notamment des cobayes, dans diverses conditions physiologiques, et en dépit du fait que la quantité, des « granules denses » peut varier de façon considérable, nous n'avons pu mettre en évidence aucune relation entre ces granules et des états fonctionnels ou expérimentaux précis. On peut épisodiquement en observer au niveau des NSO, plus rarement des NPV.

— les *grains de lipofuscines*, pigments granulaires jaune brun, provenant probablement de l'oxydation de lipides non saturés et dont la dispersion à l'intérieur du SNC est très vaste : neurones de la région hippocampique et thalamique (BARRY 1954 et années suivantes chez divers Mammifères), cellules pyramidales et thalamiques, cellules des NSO et NPV (D'ANGELO et coll. 1956) granules β de LUNDBERG (présents dans les cellules des NLT et du noyau mamillo-infundibulaire, mais jamais des NSO) et granules γ du même auteur (présents dans les NSO et NPV sous forme de petits grains uniformément dispersés). Tous ces grains sont CHP et AF+ après oxydation mais restent AF+ lorsque le temps d'oxydation est supprimé; ils se colorent par le cristal violet et le Mallory, sont relativement faciles à observer en contraste de phase et ont une fluorescence jaune vert après fixation formolée (LUNDBERG 1957).

Ils sont voisins des (ou identiques aux) lipofuscines qui sont colorables par le noir Soudan (DIXON et HERBERTSSON 1950; GATENBY et MOUSSA 1951; SULKIN 1953; D'ANGELO et coll. 1956), PAS+ (DIXON et HERBERTSSON 1950; SULKIN 1953; D'ANGELO et coll. 1956), CHP+ (MASSARI 1953) et colorables par le Luxol fast blue (SHANKLIN et NASSAR 1959).

Morphologiquement il s'agit enfin de substances localisées exclusivement aux péricaryons et ne paraissant pas, ou très exceptionnellement, passer dans les prolongements nerveux. Il est vraisemblable que les granules AF+ décrits par TALANTI et KIVALO (1958) dans les cellules de Purkinje de divers animaux de laboratoire et dans les ganglions végétatifs rentrent dans la catégorie des lipofuscines.

— certaines inclusions PAS+ présentes dans les cellules du LA chez la poule au repos sexuel ou injectée par des extraits de post-hypophyse ou de l'inter-médine (H. LEGAIT).

— certaines inclusions présentes dans les basophiles préhypophysaires de rats en DI (MOREL et ANDRÉ 1954) ou de rats normaux (BARRY 1956, inédit) et dans l'adénohypophyse de lapins soumis à des injections d'alloxane (BOSQUE et al. 1958).

— certaines inclusions intra-nucléaires PAS et Feulgen — présentes au niveau des cellules neurosécrétoires hypothalamiques, notamment des NPV chez la poule Rhode-Island (H. LEGAIT).

— la colloïde PAS+ extra cellulaire du LA de l'hypophyse et la substance PAS+ mucoïde des kystes du LA chez la poule.

— diverses substances mucoïdes présentes dans les kystes de la pars tuberalis chez divers Mammifères (BARRY 1954, 1955, inédit), dans l'hypendyme sous-commissural chez le petit Rhinolophe (BARRY 1959) et dans certaines cellules granuleuses présentes au niveau des méninges de divers Vertébrés inférieurs (d°).

La grande variété des substances révélables par les techniques à la CHP et l'AF doit rendre très prudentes les assimilations entre ces substances, d'autant que

ces techniques n'ont pas de signification histochimique. Pratiquement le diagnostic se pose surtout entre le neurosécrétat granulaire, les grains de l'OSC, les « granules denses » et les lipofuscines. Compte tenu de l'aspect et la localisation de ces divers éléments et, d'autre part, de leur comportement technique différentiel, il est généralement possible de décider, sans risques d'erreur sérieux, de la catégorie à laquelle ils appartiennent; le seul cas théoriquement difficile à trancher serait celui de structures exceptionnelles au niveau desquelles il ne serait pas possible de faire une étude du comportement technique différentiel.

D'une façon schématique on peut, semble-t-il, résumer comme suit les principaux éléments de diagnostic différentiel des substances gomori-positives les plus fréquentes au niveau du SNC :

— *neurosécrétat granulaire* : généralement d'aspect poussiéreux, présent au niveau des cellules des NSO et NPV, et dans les prolongements (ordinairement moniliformes) qui en sont issus; CHP et AF+ uniquement après oxydation; généralement PAS— ou très faiblement PAS+; FEULGEN et noir Soudan—; colorables par le bleu Alcian après oxydation performique (PFAB+); perte de colorabilité après fixation alcoolique ou à l'alcool chloroforme; coloration diminuée par suppression du temps de mordantage dans le Bouin chromique.

— *grains de l'OSC* : colorés par la CHP et l'AF ainsi que par le PFAB et le test de CHÉVREMONT et FRÉDÉRIC mais souvent de façon différente du neurosécrétat granulaire; partiellement colorables après fixation alcoolique ou par l'alcool chloroforme; PAS et FEULGEN—; localisés dans les épendymocytes de l'OSC et leurs prolongements.

— *granules denses* : présents au niveau de gliocytes ou hypendymocytes, éventuellement de certains épendymocytes banaux; plus intensément CHP et AF+ que le neurosécrétat granulaire; colorabilité persistant intégralement après fixation alcoolique ou par l'alcool chloroforme, résistant à une différenciation très poussée par l'alcool chlorhydrique et s'observant encore lorsqu'on supprime le temps d'oxydation.

— *lipofuscines* : présentes seulement au niveau des péricaryons des neurones, à siège généralement juxta nucléaire; CHP et AF+; colorabilité persistant avec l'AF si on supprime le temps d'oxydation; PFAB+ noir Soudan et Luxol fast blue+, PAS+ et SCHMORL+; basophiles.

CONCLUSIONS

Au cours des pages précédentes, nous avons tenté d'esquisser certains des principaux aspects de l'étude de la glande diencephalique et de la voie neuro-sécrétoire hypothalamo-hypophysaire et nous avons été conduit, de ce fait, à la mention de nombreux travaux et d'auteurs très divers. Si l'intérêt d'une mise au point de quelques problèmes actuels de neuro-endocrinologie justifiait cette esquisse, nous ne dissimulons pas qu'elle risquait de réduire d'autant l'exposé que nous pouvions faire par ailleurs de notre contribution personnelle à l'étude de ces problèmes. Nous consacrerons donc uniquement ces conclusions au résumé, très schématique, de nos travaux et aux suggestions que nous pensons pouvoir en retirer.

Du point de vue morphologie classique, nos recherches ont porté sur l'aspect général des substances neurosécrétées (neurosécrétat granulaire et neurosécrétat colloïde) dans les diverses classes des Vertébrés et plus particulièrement chez les Mammifères. Elles nous ont permis :

- de retrouver chez certains Vertébrés supérieurs les inclusions colloïdes intracellulaires ou intraneuritiques observées chez divers Poissons et Amphibiens.
- d'insister sur le caractère contingent et épisodique, dans une même espèce, des formations de type colloïde.

- de mettre en évidence (notamment chez les Rhinolophidés) l'importance du contingent latéral des fibres du tractus paraventriculo-hypophysaire et leur disposition arciforme.

- de noter la relative fréquence avec laquelle des cellules neurosécrétoires de situation « ectopique » peuvent se rencontrer le long d'un arc latéral à concavité interne, reliant l'extrémité externe des NPV à l'extrémité postéro externe des NSO (chez les chauve-souris, le lérot et aussi la souris blanche), certaines cellules des NPV pouvant par ailleurs se retrouver disséminées le long d'un arc à direction antéro-supérieure réunissant l'extrémité antéro-supérieure des NPV à la région latéro-préthalamique (chez le campagnol notamment).

Du point de vue microélectronique, nos observations nous ont permis, en conformité avec divers travaux antérieurs d'autres auteurs :

- de mettre en évidence à l'intérieur des fibres crinophores des microgranules

de taille variant de 120 à 200 μ m environ, entourés d'une mince membrane dense et présentant, selon les cas, un contenu homogène assez dense ou, parfois, un contenu très clair leur donnant l'aspect de vésicules vides.

— de noter l'aspect irrégulier, moniliforme, des fibres crinophores dont les zones minces présentent des microfilaments lorsqu'elles sont dépourvues de granules et dont les zones dilatées renferment surtout des microgranules et des chondriosomes.

— de confirmer la signification crinophore des « corps de Herring », représentés par de volumineuses distensions des neurites neurosécrétoires amyéliniques et renfermant de très nombreux microgranules.

— de vérifier l'existence de rapports de contact direct entre certaines fibres neurosécrétoires et les adénopituicytes du lobe nerveux.

Nos recherches microélectroniques nous ont permis également de révéler certains traits de la structure fine des cellules neurosécrétoires des NSO du lapin et de la souris blanche, notamment : le développement considérable des sacs ergastoplasmiques périphériques :

— la densité du cytoplasme et sa richesse en microgranulations très denses, ainsi que la présence de chondriosome généralement peu allongés.

— la structure filamenteuse de leur nucléole.

— l'intimité des rapports de ces cellules avec les capillaires sanguins et probablement l'absence d'interpositions névrogliales entre ces cellules et les cellules endothéliales, qui ne seraient séparés que par une basale péricapillaire dont nos documents ne nous ont pas permis de préciser le caractère simple ou feuilleté.

Nos observations microélectroniques semblent avoir été les seules consacrées aux cellules neurosécrétoires chez les Vertébrés.

Du point de vue ontogénétique nous avons étudié le développement de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire chez le cobaye et constaté que l'apparition de neurosécrétat débute dans les NSO avant les NPV, qu'elle se fait ensuite (ou au plus tôt simultanément) au niveau du lobe nerveux, certains « corps de HERRING » pouvant se former déjà avant la naissance.

Au point de vue expérimental nous avons étudié, chez le cobaye, les modifications de la voie neurosécrétoire consécutives :

— à l'injection de thyroxine, d'hormone thyroïdienne et de basédène, la quantité de substance neurosécrétoire étant plus ou moins nettement diminuée au cours de l'hyperthyroïdie provoquée, bien que restant considérable au niveau de l'éminence médiane.

— à l'injection intra-carotidienne de prostigmine, d'acétylcholine et d'atropine et au stress opératoire, avec apparition d'aspects de cession proximale accrue dans les deux premiers cas et avec augmentation de la quantité de neurosécrétat dans le troisième cas.

— à l'administration per os ou en sous-cutanée d'amphénone qui entraîne une hypertrophie corticosurrénalienne (et parfois des réactions d'activation thyroïdienne analogues à celles obtenues avec le thiouracil et substances apparentées) mais qui peut provoquer au niveau de la voie neurosécrétoire des images inverses de déplétion (après injection en sous-cutanée et modifications corticosurrénales).

nettes) ou d'accumulation de neurosécrétat (après administration per os et modifications cortico-surrénaliennes minimales). Nos observations chez les Rhinolophidés nous ont par ailleurs conduit à la conclusion que les processus neurosécrétoires sont plus actifs durant l'hibernation que pendant l'été.

Nos recherches sur l'*hydrencéphalocrinie de substances neurosécrétoires* nous ont permis de montrer l'intensité de ces processus au niveau des NPO et au niveau de l'infundibulum chez le crapaud et de constater que, chez les Mammifères, ces processus semblent susceptibles d'intéresser également les ventricules latéraux et le récessus mamillaire du 3^e ventricule.

Nos observations sur l'*hydrencéphalocrinie de substances gliosécrétoires* nous ont conduit à insister sur la pluralité des substances CHP et AF+ et sur la différence existant (au point de vue morphologie, solubilité et date d'apparition au cours de l'ontogénèse, etc...) entre substances neurosécrétées et sécrétion granulaire sous-commissurale.

— à suggérer une triple polarité des granules CHP et AF+ de la région de l'OSC, vers le LCR, vers le glia externa et vers les vaisseaux de l'hypendyme sous-commissural.

— à mettre en évidence certains granules gliocytaires CHP et AF+ (« granules denses ») de vaste distribution (autour du 3^e ventricule, de l'aqueduc de Sylvius et des ventricules latéraux; au niveau du tubercule olfactif et de divers organes circumventriculaires, etc...) et dont la signification (glioplexique ou gliosécrétoire ou simplement phagocytaire) paraît difficile à préciser actuellement.

Nos recherches sur la destination des neurites crinophores issus des NSO et des NPV : nous ont conduit à individualiser chez les Mammifères de nombreuses voies neurosécrétoires extra-hypophysaires parmi lesquelles nous citerons les suivantes :

- voie paraventriculo-mamillaire,
- voie hypothalamo-bulbo-protubérantielle,
- voie hypothalamo-mésencéphalique,
- voie hypothalamo-épiphalamique,
- voie hypothalamo-épiphytaire,
- voie hypothalamo-terminale et hypothalamo-parataeniaire,
- voie hypothalamo-amygdalienne longue ou indirecte (via la strie semi-circulaire),
- voie hypothalamo-amygdalienne courte ou directe (issue en partie des NSO et en partie des NPV),
- voie hypothalamo-septale,
- voie hypothalamo-corticale antérieure,
- voie hypothalamo-latéro-ventriculaire,
- voie supraoptico-tectale,

nous ont permis de mettre en évidence l'existence de processus de *neurocrinie de substances neurosécrétoires* et celle de *synapses interneuronales de type neurosécrétoire*.

L'étude pharmacodynamique et chimique des extraits de noyau amygdalien de grands Rhinolophes et de cobaye nous a conduit à constater la présence, à

l'extrémité des voies neurosécrétoires hypothalamo-amygdaliennes d'une substance à activité *ocytocique*.

A titre d'hypothèse générale nous avons proposé de considérer les voies neurosécrétoires extra hypophysaires comme l'image histologique d'une *action nerveuse centrale des hormones post-hypophysaires*, sans préjuger par ailleurs de la présence à leur niveau d'autres substances neurosécrétoires douées d'activités physiologiques différentes, et d'envisager l'hypothèse :

— d'une intervention de ces voies dans la constitution de « circuits rétro-actifs » à double articulation hypothalamique, notamment en direction de la F.R., du thalamus et du système limbique.

— d'un rôle éventuel des voies crinophores hypothalamo-épithalamiques dans certaines des interférences complexes qui semblent se produire entre appareil hypothalamo-hypophysaire et région épithalamo-épiphyso-habénulaire, dans le domaine de la sphère génitale, de l'activité thyroïdienne et de la régulation des fonctions corticosurréaliennes.

Les observations que nous avons pu faire enfin sur les phénomènes de *neuro-sécrétion diencéphalique CHP et AF*— nous ont conduit, entre autres, à établir l'existence chez le cobaye, dans la région hypothalamique latéro-dorsale-interstitielle, d'un type particulier de cellules nerveuses à granulations acidophiles.

Nous avons proposé, sur la base :

- de leur morphologie glandulaire,
 - de leurs variations fonctionnelles particulièrement marquées,
 - de leur constance chez tous les animaux étudiés (plus de 100 à l'heure actuelle),
 - de leurs rapports remarquables avec les capillaires sanguins (dans plus de 50 % des cas au moins),
 - de leur cytodifférenciation dans les premiers jours suivant la naissance,
- de considérer ces éléments comme ayant vraisemblablement la signification de *cellules neurosécrétoires d'un type particulier, responsables de l'élaboration de substances de type hormonal dont la nature demeure à déterminer.*

Malgré les études que nous avons faites chez divers cobayes, dans des conditions physiologiques (gestation, parturition, allaitement, etc.) ou expérimentales différentes (administration d'amphénone, de TSH, de thyroxine, de basdène, injections intracarotidiennes diverses; injections sous-cutanées d'homogénats pré-hypophysaires à la dose d'une préhypophyse de cobaye par jour pendant plusieurs jours), en dépit également d'injections à des souris d'homogénats de noyau hypothalamique latéral de cobaye, ou d'extraits élipidés par fixation dans l'acétone anhydre, nous n'avons pu recueillir aucune indication précise sur le rôle éventuel de ces cellules dont nous avons l'intention de reprendre l'étude chez des cobayes hypophysectomisés, soumis à l'ablation de diverses glandes endocrines et à l'implantation de divers produits retards.

BIBLIOGRAPHIE

Il ne pouvait être question de réunir ici une bibliographie complète des recherches concernant la neurosécrétion en général et la neurosécrétion diencephalique en particulier.

Nous indiquerons donc simplement quelques ouvrages d'ensemble qui permettront facilement de trouver la plupart des références citées au cours des pages précédentes et nous limiterons pour le reste la bibliographie aux principaux travaux publiés depuis 1957, exception faite pour nos recherches personnelles dont nous donnerons la liste depuis 1954 et pour quelques autres publications.

OUVRAGES GENERAUX

- 1 — SCHARER E. et SCHARER B. — Neurosekretion, in *Hdbch d. Mikroskopischen Anatomie des Menschen*, VI/5; 1954 (bibliographie 655 références).
- 2 — First Symposium on Neurosecretion. *Publ. Staz. Zool. Napoli*, 1954; suppl. **24**; 1-98.
- 3 — BARGMANN W. — Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Springer Verlag 1954, 138 p.
- 4 — HARRIS G.W. — Neural control of the pituitary gland. Edw. Arnold Publ. London 1955; 298 p.
- 5 — STUTINSKY Fr. — Contribution à l'étude du complexe hypothalamo-hypophysaire. Thèse Sciences, Paris 1955.
- 6 — BENOIT J. et ASSENMACHER I. — Le contrôle hypothalamique de l'activité préhypophysaire gonadotrope. *J. de Physiol.* 1955, **47**; 427-567 (bibliographie 1108 références).
- 7 — Hypothalamic-hypophysial interrelationships., Charles C. Thomas publ. Springfield; 1956 165 p. (W. S. Fields, R. Guillemin et C.A. Carton ed.)
- 8 — The Neurohypophysis. *Proceedings of the Eight Symposium of the Colston Research Society*, held in the University of Bristol, April 9th-April 12th 1956. Butterworth Scient. Publ., London; 1957; 275 p. (ed by H. Heller).
- 9 — Pathophysiologia Diencephalica. Symposium Internationale, Milano 1956 Springer-Verlag (Wien) 1958; 959 p. (editores S. B. Curri; L. Martini; W. Kovac).
- 10 — Zweites Internationales Symposium über Neurosekretion; Lund 1-6 Juli 1957. Springer-Verlag (Berlin, Göttingen, Heidelberg) 1958; 125 p. (Herausgegeben von W. Bargman, B. Hanström et B. et E. Scharer).
- 11 — SLOPER J.-C. — Hypothalamo-neurohypophysial Neurosecretion. *International Review of Cytology*; 1958; VII; 337-389 (bibliographie 217 références).

BIBLIOGRAPHIE RECENTE

ACHER R. — Zweites Intern. Symp. über Neurosekretion; 1958; 71-77. — ACHER R. et FROMAGEOT Cl. — The Neurohypophysis 1957; 39-50. — ADEY W.R., DUNLOP C.W. et SUNDERLAND S. — *J. Comp. Neurol.*; 1958; **110**; 173-203. — ALEXANDER S.C. — *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* 1958; **99**; 142-146. — ALI M.N. *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy*, 1958; **13**; 131-137. — ALLOITEAU J.J. *C. R. Acad. Sciences* 1958; **247**; 1047-1049. — ANDERSSON B. The Neurohypophysis, 1957, 130-140. — ANDERSSON B. et JEWELL P.A. *J. of Endocrinol.* 1957; **15**; 332-338. —

- ANDERSSON B. et JEWELL P.A. *Acta Anat.* 1958; **35**; 1-15. — ANGELO S.A. d'J. of *Endocrinol.* 1958; **17**; 286-299 et *Endocrinology*; 1959; **64**; 685-702. — ARIENS KAPPERS J., TEN KATE I.B. et BRUYN H.J. de *Zeitschrift f. Zellforsch. u. mikr. Anat.* 1958; **48**; 617-634. — ARIZONO H., OKAMOTO S. OZAKI Z. et IWASAKI M. — *Wakayama med. Rep.*; Jap. 1957; **3**; 177-185. — ARIZONO H. et OKAMOTO S. *Med. J. Osaka Univ.* 1957; **8**; 195-228. — ARKO H. et KIVALO E. — *Acta Endocrinol.* 1958; **29**; 9-14. — ARKO H., KIVALO E. et RINNE U.K. — *Ann. Med. Exper. Biol. Fenn.* 1957; **35**; 104-408. — ARON M. et PETROVIC A. — *C. R. Acad. Sci.* 1958; **23**; 3277-3279. — ARON M. et PETROVIC A. *C. R. Soc. Biol.* 1958; **152**; 813-815. — ARVY L., FONTAINE M. et GABE M., *J. Physiol.* 1957; **49**; 685-697. — ASSENMACHER I., *C. R. Soc. Biol.* 1957; **151**; 1301-1404. — *d°* : *C. R. Acad. Sci.* 1957; **245**; 210-213. — *d°* : *C. R. Acad. Sci.* **245**; 2388-2390; — *d°* : *Presse Médicale* 1957; **63**; 1612-1614 et 1670-1671. — *d°* : *Arch. Anat. micr. et morph. exper.* 1958; **47**; 447-572 (bibliographie 349 réf-érences). — ASSENMACHER I. et BENOIT J., *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 401-427. — ASSENMACHER T. et TIXIER-VIDAL A., *J. Physiol.* 1959; **51**; 391-392. — AUDRAIN L. et CLAUSER H., *Biochim. Biophys. Acta* 1958; **30**; 191-192. — AVILES S., MUNOZ-MARDONES G. et SILVA-MORENO V., *Pathophysiol. Diencephalica* 1958; 267-270. — AZZALI G., *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 104-111 et *Bull. Soc. ital. Biol. sper.* 1958; **34**; 109-111. — BACHRACH D., *Ztschr. f. Zellforsch. u. Mikr. Anat.* 1957; **46**; 457-473. — *d°* : *Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat.* 1957; **47**; 147-157. — BACHRACH D. et KORDON G., *C. R. Acad. Sci.* 1958; **257**; 2462-2464. — BACHRACH D., KOSZEGI B., SCULTETY S., JAKY S., et KOPASSY B., *Acta physiol. Acad. Sci. hungar* 1958; **14**; 223-230. — BAÏSSET A., LESBRE G. et MONTASTRUC P., *C. R. Soc. Biol.* 1959; **153**. — BAÏSSET A. et MONTASTRUC P., *J. Physiol.* 1957; **49**; 33-36. — BALBONI G.C., *Monit. zool. ital.* 1957; **66**; 236-237. — BAN T., SHIMIZU N. et KUROSU T., *Med. J. Osaka Univ.* 1958; **8**; 345-370. — BARGMANN W. *The Neurohypophysis* 1957, 11-12; — *d°* : *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 21-30. — *d°* : *Zweites Intern. Symp. über Neurosekretion*; 1958; 4-12. — BARGMANN W. et KNOOP A., *Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat.* 1957; **46**; 242. — BARGMANN W., KNOOP A. et THIEL A., *Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat.* 1957; **47**; 114. — BARRY J., *Biol. Méd.* 1954, **13**; n° 3; 1-15. — *d°* : *C. R. Soc. Biol.* 1954; **148**; 133. — *d°* : *C. R. Soc. Biol.* 1954; **148**; 561. — *d°* : *Bull. Soc. Sci. Nancy*, 1954; **13**; 49-58. — *d°* : *Bull. Soc. Sci. Nancy* 1954; **13**; 126-136. — *d°* : *C. R. Soc. Biol.* 1954; **148**; 1459. — *d°* : *Arch. Anat. micr. et morph. exper.* 1954; **43**; 310-320. — *d°* : *C. R. Ass. Anat.* 1955, **84**; 179-187. — *d°* : *Bol. Méd.* 1955; **44**; 1-10. — *d°* : *Bull. Soc. Sci. Nancy* 1955; **14**; 20-34; — *d°* : *C. R. Ass. Anat.* 1956; **89**; 264-276. — *d°* : in « *Progress in Neurobiology* » 1956 (*Proc. of the 1st Internat. Meeting of Neurobiologists*). — *d°* : *Bull. Soc. Sci. Nancy* 1956; **15**; 49-58. — *d°* : *Bull. Soc. Sci. Nancy* 1956; **15**, 70-76. — *d°* : *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 31-40. — *d°* : *C. R. Soc. Biol.* 1957; **151**; 156. — *d°* : *Ann. Scient. Univ. Besançon* 1957; *Médecine* 1; 12-28. — *d°* : *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 10001 B³⁰, 1-8. — *d°* : *C. R. Soc. Biol.* 1958; **152**; 809. — *d°* : *J. Méd. Lyon* 1958; 1965-1074. — BARRY J., BESSON S. et LAMARCHE M. *Annales d'Endocrinologie* 1958; **19**; 1045-1051. — BARRY J. et BUGNON Cl. *C. R. Ass. Anat.* 1959; **102**; 155-161. — *d°* : *C. R. Ass. Anat.* 1959; **102**; 162-169. — *d°* : *Ann. Scient. Univ. Besançon* (à paraître). — *d°* : *C. R. Soc. Biol.* 1958; **152**; 125. — BARRY J. et LENYS Mme D., *C. R. Ass. Anat.* 1960; **106**; 90-96. — *d°* : *C. R. Soc. Biol.* 1959; **CLVI**; 817. — *d°* : *Ann. Endocrinol.* 1959; **20**; 423-426. — BECERRA B.G., *Rev. Soc. Argent. Biol.* 1957; **33**; 364-370. — BEAULIEU E.E., VIGAN M. de, PRIVAT de GARILHE M., GROS C. et MIALHE-VOLOSS C., *C. R. Ac. Sci.* 1958; **247**; 352-355. — BENCZE W.H. et ALLEN M.J., *J. Org. Chem.* 1957; **22**; 352-353. — BERTHELAY J., Thèse Médecine Clermont-Ferrand 1957. — BIANCHI C., BONATI F. et CUCURACHI L., *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 578-582. — BILLENSTIEN D.C., *Anat. Rec.* 1957; **127**; 265-266. — BISSET G.W. et LEE J., *Lancet* 1958; n° 7049; 715-719. — BENSON G.K. *Acta Endocr. Danem.* 1958; 28; suppl. 38; 7 (résumé). — BLOBEL R. et TONUTTI E. *Ztschr. f. Mikr. Anat. Forsch.* 1958; **64**; 699-706. — BLOTNER H., *J. of Physiol.* 1958; 142; 468-493. — BLUMCKE S., *Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat.* 1958; **48**; 261-282. — BOGDANOVE E.M., *Endocrinol.* 1957; **59**; 689. — *d°* : *Anat. Rec.* 1957; **127**; 398 (résumé). — BOGDANOVE E.L. et ANGELO S.A., *d'Endocrinol.* 1959; **64**; 53-61. — BOLOGNARI A. et ROTELLA A., *Atti Soc. pelorit. Sci. fis. mat. nat.* 1956-57; **3**; 333-338. — BOSQUE G., ARRANZ B. et ORTIZ MANCHADO O., *C. R. Soc. Biol.* 1958; **152**; 82-84. — BREHM H. von, *Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat.* 1958; **49**; 105-124. — BRETTSCHEIDER H., *Ztschr. f. mikr. anat. Forsch.* 1938; **64**; 575-590. — BROOKS F. P. et PICKFORD M., *J. of Physiol.* 1953; **142**;

- 468-393. — BROWN-GRANT K. Ciba Found Colloquia on Endocrinol. 1957; **10**; 97-116. — BROOKS F.P. et PICKFORD R. The Neurohypophysis; 1957; 141-156. — BUGNON Cl. Thèse Médecine Paris 1957. — *d°* : C. R. Ass. Anat. 1960; **106**; 134-145. — CASENTINI S., POLI A. de, HUKOVIC S. et MARTINI L. Endocrinol. 1959; **64**; 483-493. — CAMPAGNA M.J., DODGE H.W. jr. et CLARK E.C. Amer. J. Physiol. 1957; **191**; 59-63. — CARLISLE D.B. Zweites Internat. Symp. u. Neurosekret. 1958; 18-19. — CAVALLERO C. et MALANDRA B. Pathophysiol. Dienc. 1958; 428-442. — CHAMORRO A. C. R. Ac. Sci. 1957; **244**; 1069-1071. — *d°* : C. R. Ac. Sci. 1957; **244**; 1413-1416. — CHANDHURY R.R. et WALCKER J.M. J. of Physiol. 1958; **143**; 16. — CHAUVET J. et ACHER R. Ann. Endocrinol. 1959; **20**; 111-115. — CHENOWETH M.B., ELLMAN G.L., REYNOLDS R.C. et SHEA P.J. Circul. Res. 1958; **6**; 334-342. — CHIH YE CHANG Anat. Rec. 1957; **128**; 531-532. — CHRIST J., ENGELHARDT Fr et DIEPEN R. Zweites Intern. Symp. u. Neurosekretion 1958; 30-41. — CHRISTIAN C.D. et MARKEE J.E. Anat. Rec. 1957; **127**; 403. — *d°* : Acta Endocr. 1958; **23**; 401-404. — CLAYTON E.W., BELL W.R. et GUILLEMIN R. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1957; **96**; 777-779. — CLEGG M.T., SANTOLUCITO J.A., SMITH J.D. et CANONG W.F. Endocr. 1958; **62**; 790-797. — COLLIN R. Gaz. Méd. Portug. 1957; **7**; n° 1. — COLLIN R. et BARRY J. Ann. Endocr. 1954; **15**; 533-538. — *d°* : C. R. Soc. Biol. 1954; **148**; 1457. — *d°* : in « Diabète sucré, diabète insipide, régulation électrolytique ». Masson et Cie, Paris 1957, 153-192. — CORONINI C., KOVAC W. et SMEREKER J. Pathophysiol. Dienc. 1958; 339-398. — COUJARD R. in « La fonction spermatogénétique du testicule humain ». Masson et Cie, Paris 1958; 91-105. — COURRIER R. Rev. Suisse Zool. 1957; **64**; 589-593. — COURRIER R. et COLONGE A. C. R. Ac. Sci. 1957; **245**; 3883. — COWIE A.T. et FOLLEY J.H. The Neurohypophysis 1957; 183-201. — CRITCHLOW B.V. Anat. Rec. 1957; **127**; 283 (résumé). — CROSS B.A. Pathophysiol. Dienc. 1958, 167-181. — *d°* : J. of Endocr. 1958; **16**; 261-276. — CROSS B.A. et GLOVER T.D. J. of Endocr. 1958; **16**; 385-395. — CROXATTO H. The Neurohypophysis 1957, 51-63. — CROXATTO H., ZAMORANO B., ROSAS B. et GONZALES J. Pathophysiol. Dienc. 1958, 182-187. — CRUZ A.R. Acta Anat. 1959; **36**; 153-168. — CURRI S.B. Pathophysiol. Diens. 1958, 443-536. — DA LAGE Ch. C. R. Ass. Anat. 1957; **92**; 1454-1459. — *d°* : C. R. Ass. Anat. 1958; **98**; 235-240. — *d°* : Pathophysiol. Dienc. 1958; 118-121. — *d°* : C. R. Ac. Sc. 1958; **25**; 3517-3518. — *d°* : Thèse Médecine Nancy 1958. — *d°* : Arch. Anat. micr. Morph. exp. 1958; **47**; 401-445. — DALE Sir H. The Neurohypophysis, 1957; 1-9. — DAILY W.J.R. et CANONG W.F. Endocrinol. 1958; **62**; 442-454. — DANIEL M. et PRICHARD M.M.L. Amer J. Pathol. 1958, **34**; 433-469. — DAWSON A.B. Anat. Rec. 1957; **128**; 77-90. — *d°* : Brain 1958; **81**; 207-217. — DICKER S.E. et GREENBAUM A.L. J. of Physiol. 1958, **141**; 106-107. — DIEPEN R. Acta Endocr. 1958; 28; suppl. 38; 77-78 (résumé). — DIEPEN R. et ENGELHARDT Fr. Pathophysiol. Dienc. 1958; 122-133. — DINGMAN J.F., DESPOINTES R.H.S. LAIDLAW J.C. et THORN G.W. J. Lab. Clin. Med. 1958; **51**; 690-700. — DONOVAN B.T. et Van der WERFF ten BOSCH J.J. J. of Physiol. 1959; **147**; 78-92. — *d°* : J. of Physiol. 1957; **147**; 93-108. — DORN E. Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1957; **46**; 108-114. — DUGGAN A.W. et REED G.W. Nature 1958; **181**; 1278-1279. — DUTIN J. et CLEMENTE C.D. Amer. J. Physiol. 1957; **188**; 199-204. — DUVERNOY H. Thèse Médecine, Paris 1958; 125 p. — DYKE H.B. van, ADAMSONS K. jr. et ENGEL S.L. The Neurohypophysis 1957; 65-76. — DYKE H.B. van, SIMPSON M.E., LESKOWSKY S., KONEFF A.A. et BROBECK J.R. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1957; **95**; 1-5. — EAKIN R.M. et BUSH F.E. Anat. Rec. 1957; **129**; 279-295. — EDSTROM J.E. et EICHNER D. Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1958; **48**; 187-200. — EICHNER D. Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1958; **48**; 402-428. — EIK-NES K.B. et BRIZZEE K.R. Acta Endocr. 1958; **29**; 219-223. — ENAMI M. et IMAI K. Proc. Japan Acad. 1958; xxxiv; 164-168. — ENGELHARDT F. Acta Endocr. 1958; 28; suppl. 38; 78-79 (résumé). — ENDROGZI E. et MESS B. Endocrinol. 1955; **33**; 1-8. — ESCOLAR J. C. R. Ass. Anat. 1956; **90**; 496-505. — ESCOLAR J., SOLER J., REINOSO F., SMITH-ACREDA V. et AMAT P. Ann. Anat. Esp. 1957; **6**; 5-109. — ESER S. et TÜZÜNKAM P. Pathophysiol. Dienc. 1958; 583-586. — ESKIN I. Patol. Fiziol. I Eksper. Terap. 1957; **1**; 10-15. — ETKIN W. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1958; **97**; 388-393. — *d°* : Anat. Rec. 1957, **127**; 544-545. — ETKIN W. et LEHRER R. Anat. Rec. 1938; **132**; 433. — EULER U.S. von. Pathophysiol. Dienc 1958; 188-197. — EULER U.S. von et ÖSTLUND E. Zweites Intern. Symp. U. Neurosekretion; 1958; 68-70. — EVERETT J.W. Endocrinol 1956; **38**; 786-796. — FALBRINI A., MAZZUOLI G.F. et ZUCHELLI G.P. Pathophysiol. Dienc. 1958; 277-283. — FARRELL G. Endocrinology; 1959; **65**; 29-33. — FAVOROLO G. Minerva Méd. 2d. Torino

1955. — FERRAND R. et VAUGIEN L. C. R. Ac. Sc. 1958; **25**; 3511-3514. — FERRARI V. et VARGIU L. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 1956; **32**; 1368-1369. — FINGERMAN M. et AOTO T. Anat. Rec. 1958; **131**; 552 (résumé). — *d°* : Anat. Rec. 1958; **131**; 552-553 (résumé). — FITZPATRICK R.J. The Neurohypophysis 1957; 203-220. — FLERKO B. Endokrinol. 1957. — *d°* : Arch. Anat. micr. et Morph. exper. 1957; **46**; 159-172. — *d°* : Acta Endocr. 1958; **28**; suppl. 38; 82-83 (résumé). — FLORSHEIM W.H. Endocrinol. 1958; **62**; 783-789. — FLORSHEIM W.H., IMAGAWA D.T. et GREER M.A. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1957; **95**; 664-667. — FORD O.H. Anat. Rec. 1957; **127**; 293-294. — *d°* : Anat. Rec. 1958; **130**; 408 (résumé). — FORD D.H. et GROSS J. Endocrinol. 1958; **62**; 416-436. — FORD D.H. et KANTOUNIS S. J. Comp. Neurol. 1957; **108**; 91-107. — FRIDBERG G. et OLSSON R. Ztschr. f. Zellforsch. u. Mikr. Anat. 1959; **49**; 531-540. — FUJITA H. Arch. Histol. Jap. 1957; **12**; 165-172. — GABE M. et RANCUREL P. C. R. Ac. Sc. 1958; **247**; 521-524. — GANONG W.F., LIEBERMAN A.H., DAILY W.J.R., YUEN V.S., MULROW P.J., LUETSCHER J.A. Jr. et BAILEY R.E. Endocrinology 1959; **65**; 18-28. — GAUNT R., LLOYD C.W. et CHART J.J. The Neurohypophysis 1957; 233-251. — GEORGE R. et WAY E. Pathophysiol. Dienc. 1958; 284-287. — GESCHWIND I.I. et CHOH HAO LI. J. amer. Chem. Soc. 1957; **79**; 615-620. — GESCHWIND I.I., CHOH HAO LI. et BAMAFI L. J. Amer. Chem. Soc. 1957; **79**; 620-625. — GHIARA G. Boll. Zool. ital. 1956; **23**; 255-261. — *d°* : Boll. di Zool. 1957; **24**; 77-82. — GILBERT G. Anat. Rec. 1956; **126**; 253-263. — *d°* : Anat. Rec. 1958; **132**; 563-567. — GILBERT L.I. et SCHNEIDERMAN H.R., Anat. Rec. 1958; **131**; 557 (résumé). — GINESINSKY A. G., ZAKS M.C. et TITOVA L.K. Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R. 1958; **120**; 216-218. — GINSBURG M. et BROWN L.M. The Neurohypophysis 1957; 124-130. — GLOOR P. Hypothalamic-hypophysial interrelationship 1956; 73-113. — GLYDON R.S.J. J. of Anat. G.B.; 1957; **91**; 237-244. — GOEBELS H. Acta Anat. 1957; **31**; 307-325. — GOLDBERG R.C. et KNOBIL E. Endocrinol. 1957; **59**; 38. — GONZALO-SANZ L. Rev. Esp. Fisiol. 1937; **13**; 181-194. — GREEN J.D. Hypothalamic-hypophysial interrelationships 1956; 3-16. — GREER M.A. Ciba Found. Colloquia on Endocrinol. 1957; **10**; 34-47. — GRIGNON G. Thèse Médecine, Nancy 1956. — GROSVENOR C.E. et TURNER C.W. Proc. Soc. exper. Biol. a d. Méd. 1958; **97**; 463-465. — *d°* : Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1957; **96**; 723-725. — GROOT J. de. Anat. Rec. 1957; **127**; 201-217. — *d°* : Ned. T. Geneesk. 1958; **102**; 150. — *d°* : Nature 1958; **181**; 650-651. — GUILLEMIN R. Hypothalamic-hypophysial interrelationships 1956; 46-57. — *d°* : Pathophysiol. Dienc. 1958; 288-289. — *d°* : Rev. Suisse Zool. 1957; **64**; 673-683. — *d°* : Sem. Hopitaux. Pathol. Biol. 1957; **33**; 2373-2379. — GUILLEMIN R., HEARN W., CHECK W.R. et HOUSHOLDER D.E. Endocrinol. 1957; **59**; 488. — GUILLEMIN R., NICHOLS B. et LIPSCOMB H.S. C. R. Ac. Sc. 1958; **247**; 1662. — GUILLEMIN R., DEAR W.E., NICHOLS B. jr. et LIPSCOMB H.S. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1959; **101**; 107-111. — HADLER W.A., BEREZIN A. et LISON L. J. Physiol. 1956; **48**; 957-970. — HAGAMEN W.D. et LANCE M.D. Anat. Rec. 1958; **130**; 414-415 (résumé). — HAGEN E. Acta Anat. 1957; **31**; 139-219. — *d°* : Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk. 1957; **177**; 73-91. — HANDA H. et KUMAMOTO T. Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1958; **47**; 674-682. — HANSTRÖM B. The Neurohypophysis 1957, 23-37. — HARRIS G.W. Hypothalamic-hypophysial interrelationships 1956; 31-45. — *d°* : Pathophysiol. Dienc. 1958; 198-209. — HARRIS J.I. et LERNER A.B. Nature 1957; **179**; 1346-1347. — HARTMANN J.F. Ztschr. f. Zellforsch und mikr. Anat. 1958; **48**; 291-308. — HAWKER R.W. et ROBERTS V.S. Brit. Veter. J. 1957; **113**; 459-464. — HAWKER R.W. et ROBERTSON P.A. Med. J. Austr. 1958; **45**; 671-672. — HAWKER R.W., ROBERTS V.S. et WALMSLEY C.F. Endocrinol. 1959; **64**; 309-310. — HELLER H. The Neurohypophysis 1957, 77-96. — *d°* : Pathophysiol. Dienc. 1958; 544-551. — HERBERT J. et ZUCKERMANN S. J. of. Endocrinol. 1958; **17**; 433-443. — HERLANT M. Arch. Anat. micr. et Morph. exper. 1958; **47**; 1-23. — HERLANT-MEEWIS H. et MOL J.J. van. C. R. Acad. Sc. 1959; **249**; 321-322. — HERMANN H., LEMARCHAND H. et IVIC M. C. R. Acad. Sci. 1957; **244**; 1699-1701. — HILD W. Hypothalamic-hypophysial interrelationships 1956; 17-30. — HITAKA T. Igaku Kenkyu 1958; **28**; 277-587. — HODGSON E.S. et OZBAS S. Anat. Rec. 1958; **132**; 454. — *d°* : Anat. Rec. 1958; **131**; 566-567 (résumé). — HOEFER H. in « Verhandl. der Deutschen Zoologischen Gesellschaft » in Frankfurt a. Main 1958; 202-251. — HOKFELT B., LUFT R. IKKOS D., OLIVECRONA H. et SEKKENNES J. Acta Endocr. 1959; **30**; 29-36. — HOLMGREN U. Anat. Rec. 1938; **132**; 454-455 (résumé). — HOWE A. et JEWELL P.A. J. or Endocr. 1959; **18**; 118-124. — HOWE A. et PEARSE A.G.E. J. Histochem. Cytochem. 1956; **4**; 561-569. — HUME D.M. Pathophysiol. Dienc. 1958; 217-228. — HUYGHUES DESPOINTES R. Thèse méd. Paris 1948;

- 41 p.; Impr. Germain, Paris. — IBANEZ J. SANZ. Trav. Lab. Rech. Univ. Madrid 1935; **30**; 221-230. — IFFT J.D. Endocrinol. 1957; **61**; 595-596. — IMOTO T. Arch. Hist. Jap. 1957; **13**; 487-490. — *d°*: Arch. Hist. Jap. 1957; **13**; 491-502. — *d°*: Arch. Hist. Jap. 1958; **14**; 11-25. — JAMESON H.D., SETTLAGE P.H. et BOGUMILL G.P. J. Gen. Psychol. USA 1957; **57**; 91-102. — JEWELL P.A. et VERNEY E.B. Phil. Trans. Roy. Soc. 1957; **240**; 197-324. — JITARIU P. et SERBAN A. An. Sti. Univ. Cuza Iasi, sect. II, 1956, **2**; 45-53. — JONES I.C. The Neurohypophysis 1957; 253-275. — JORGENSEN C.B. et ROSENKILDE P. Endocrinol. 1957; **60**; 219-224. — JORGENSEN C.B. et NIELSEN L. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1958; **98**; 393-395. — KAMER J.C. van de et SCHREURS A.F. Ztschr. f. Zellforsch. und mikr. Anat. 1959; **49**; 605-630. — KANEDA T. Arch. Histol. Jap. 1957; **11**; 549-557. — KIESLING H. et ELMQUIST A. Acta Endocrinol. 1958; **28**; 507-523. — KIVALO E. et ARKO H. Ann. Med. exper. Biol. Fenn. 1957; **35**; 380-386. — *d°*: Acta Endocr. 1957; **26**; 128-134. — *d°*: Ann. Med. exper. Biol. Fenn. 1957; **35**; 392-397. — *d°*: Ann. Med. exper. Biol. Fenn. 1957; **35**; 398-405. — KIVALO E., MARJANEN P. et RINNE U.K. Ann. Med. intern. Fenn. 1957; **46**; 191-197. — KIVALO E. et TALANTI S. Acta Endocr. 1957; **26**; 471-476. — KIVALO E., TYRRKÖ J. et MARJANEN P. Ann. Med. intern. Fenn. 1958; **47**; 169-173. — KNIGGE K. Anat. Rec. 1958; **130**; 326 (résumé). — KNOCH H. Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1956; **45**; 201-264. — *d°*: Ztschr. f. mikr. Anat. Forsch. 1957; **63**; 461-486. — *d°*: Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1958; **48**; 602-616. — KNOWLES SIR F.G.W. Zweites Intern. Symp. über Neurosekretion 1958; 105-109. — KOIBUCHI E. Endocrinol. Jap. 1958; **5**; 89-98. — KORPASSY B. Pathophysiol. Dienc. 1958; 552-559. — KOVACS K. Zges. innere. Med. Grenzgeb. 1958; **13**; 302-312. — KUMAMOTO T. Acta Anat. Jap. 1957; **32**; 591-600. — KURACHI K. et SUCHOWSKY G. Acta Endocr. 1958; **28**; 132-136. — *d°*: Acta Endocrinol. 1958; **29**; 27-32. — KUROKAWA M. Nagoya J. Med. Sci. 1957; **20**; 23-30. — LACHNIT W., REINHARDT F. et TRETENHAHN W. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1958; **205**; 392-395. — LANZING W.J.F. Acta Endocrinol., Kbhaven, 1954; **16**; 277-284. — LASANSKY A. et SABATINI D.D. Rev. Soc. Argent. Biol. 1957; **33**; 177-182. — LAWRENCE J.H. Cancer U.S.A. 1957; **10**; 795-798. — LEGAIT E. et LEGAIT H. Bull. Ass. Anat. 1957; **96**; 861-866. — *d°*: C. R. Ass. Anat. 1957; 44° Réunion; 427-435. — *d°*: C. R. Soc. Biol. 1957; **151**; 1943. — *d°*: C. R. Soc. Biol. 1958; **152**; 130. — *d°*: Arch. Anat. histol. embryol. 1958; **41**; fasc. 1-4. — *d°*: C. R. Soc. Biol. 1958; **152**; 828. — *d°*: C. R. Soc. Biol. 1958. — *d°*: J. Physiol. 1959; **51**; 512-514. — J. Physiol. 1959; **51**; 514-515. — LEGAIT H. C. R. Soc. Biol. 1957; **151**; 760-763. — *d°*: C. R. Soc. Biol. 1957; **151**; 940. — Acta Neuroveg. 1957; **15**; 252-262. — *d°*: Zweites Intern. Symp. über Neurosekretion 1958; 42-51. — *d°*: C. R. Soc. Biol. 1958; **152**; 825. — *d°*: C. R. Soc. Biol. 1958. — *d°*: Thèse agrégation Enseig. supérieur, Louvain 1959. — *d°*: C. R. Soc. Biol. 1959; **153**; 665-668. — LEGAIT H. et LEGAIT E. Acta Anat. 1957; **30**; 429-443. — *d°*: Pathophysiol. Dienc. 1958; 143-147. — *d°*: C. R. Soc. Biol. 1959; **153**; 668-670. — LEVEQUE Th. F. Anat. Rec. 1958; **130**; 332 (résumé). — LEGRAND G. Pathophysiol. Dienc. 1958; 615-681. — LIGHT A. et DU VIGNEAUD V. — Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1958; **98**; 692-696. — LISS L. J. Comp. Neurol. 1956; **106**; 507-513. — *d°*: Ztschr. f. Zellforsch. 1958; **48**; 283-290. — *d°*: Acta Neuroveg. 1958; **17**; 3-4. — *d°*: Acta Neuroveg. 1958; **17**; 301-307. — LOEBEL S.F. et GUIJON R.P. Biologica (Chili) 1957; **24**; 15-30. — LÖFGREN F. Lunds Univ. Arsykr. Avd 2, 1958; **54**; 3-15. — *d°*: Acta Morphol. Neerl. Scand. 1959; **3**; 220-229. — MALANDRA B. Ann. Endocrinol. 1957; **18**; 598-600. — *d°*: Zweites Intern. Smp. über Neurosekretion 1958. — MARAZZINI F. Biol. Latina Ital. 1958; **11**; 353-367. — MARIN GIRON F. An. Anat. Esp. 1958; **7**; 117-138. — MARINI M. Atti Accad. Lincei; R. C. Cl. Sci. fis. mat. nat. 1957; **23**; 173-177. — MARTINEZ P. et DANKMEIJER J. C. R. Ass. Anat. 1958; **99**; 467-473. — MARTINI L. Pathophysiol. Dienc. 1958; 229-247. — *d°*: Zweites Intern. Symp. über Neurosekretion, 1958, 52-54. — MARTINI L., MIRA L., PECILE A. et SAITO A. Acta Endocr. 1958; **28**; suppl. 38; 81-82 (résumé). — MARTINI L., PECILE A., SAITO S. et TANI F. Acta Endocr. 1958; **28**; suppl. 38; 85-86. — MAYER G.F. et PFLUGFELDER O. Ztschr. f. Zellforsch. und mikr. Anat. 1958; **48**; 556-564. — MAZZI V. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 1958; **34**; 377-379. — MAZZI M. et GUARDABASSI A. Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1958; **48**; 332-348. — *d°*: Zweites Intern. Symp. über Neurosekretion 1958; 60-62. — MAZZI M. et PEYROT A. Monit. Zool. ital. 1957; **64**; 181-188. — Mc DONALD R.K., WEISE V.K. et PATRICK R.W. Proc. Soc. exper. Biol. Med. 1956; **93**; 348-349. — Mc CANN S.M. Endocrinol. 1957; **59**; 664-676. — Mc CANN S.M. et FRUIT A. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1957;

- 93; 566-567. — MC CANN S., FRUIT A. et FULFORD B.D. *Endocrinol* 1958; **63**; 29-42. — MC CANN S.M., MACK R. et GALE C. *Endocrinol* 1959; **64**; 870-889. — MESS B. *Endocrinol* 1958; **35**; 196-205. — *d°*: *Endocrinol* 1958; **35**; 296-301. — METUZALS J. *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 148-158. — MIKHAILOVA N.V. *Probl. Endokr.* 1957; **1**; 57-59. — MIALHE-VOLOSS C. *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 599-605. — *d°*: *Acta Endocr.* 1958; **28**; suppl. 35. — MILINE R. C. R. Ass. Anat. 1957; **95**; 572-578. — *d°*: *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 159-164. — MILINE R., STERN P. et SERSTNEV E. C. R. Ass. Anat. 1957; **95**; 579-586. — MIRAGLIA T. *Biol. latin.*; Ital. 1958; **11**; 44-72. — MOLL J. *Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat.* 1957; **46**; 686-709. — *d°*: C. R. Ass. Anat. 1958; **100**; 903-904. — *d°*: *J. of Morphol. (U.S.A.)* 1958; **102**; 1-21. — *d°*: *Acta Endocr.* 1958; **28**; suppl. 38; 84-85 (résumé). — *d°*: *Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat.* 1959; **49**; 515-524. — MOREL F., MAETZ J. et LUCARAIN C. *Biochim. Biophys. Acta* 1958; **28**; 619-626. — MORIN P., HANON F. et COQUOIN-CARNOT M. *Ann. Endocrinol* 1958; **91**; 531-538. — MORINAGA T. *Igaku Kenkyu Jap.* 1957; **9**; 2184-2194. — MORRISON S.D., BARNETT R.J. et MAYER J. *Amer. J. Physiol.* 1958; **193**; 230-234. — MOSINGER M. *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 825-959. — MÜLLER W. *Labor Blätter* 1957; **2**; 3-8. — *d°*: *Verh. Anat. Ges.* 1957; **103**; 149-150. — MURAKAMI M. et BAN F. *Kurume med. J.* 1956; **3**; 129-132. — *d°*: *Arch. Histol. Jap.* 1958; **14**; 309-319. — MURAMATSU T. *Endocrinol Jap.* 1957; **4**; 169-178. — NAGAKAWA Y. *Arch. Histol. Jap.* 1957; **12**; 135-163. — NAGAOKA M. *Shikoku Acta med. Jap.* 1957; **11**; 48-61. — NAGATA T. et IWAKURA M. *Folia endocrinol. Jap.* 1957; **32**; 437-439. — NEWTON M. et EGLI G.E. *Amer. J. obstetr. gynecol.* 1958; **76**; 103-107. — NICHOLS B. jr. et GUILLEMIN R. *Endocrinol.* 1959; **64**; 914-920. — NIEBROJ T. *Naturwissenschaft* 1958; **45**; 67. — NIKITOVICH M.B. et EVERETT J.W. *Anat. Rec.* 1957; **127**; 341. — NIKITOVICH-WINER M. et EVERETT J.W. *Nature* 1957; **180**; 1434-1435. — *d°*: *Endocrinol.* 1958; **62**; 522-532. — *d°*: *Acta Endocr.* 1958; **28**; suppl. 38; 80-81 (résumé). — *d°*: *Endocrinol* 1958; **63**; 916-930. — NOBLE R.L. *The Neurohypophysis* 1957, 97-103. — NÖLLER H.G. *Pflüger's Arch. ges. Physiol.* 1957; **264**; 539-543. — NOWELL N.W. et CHESTER JONES I. *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 248-260. — NOWELL N.W. *Endocrinol.* 1959; **64**; 191-201. — OCHS S. et BURGER E. *Amer. J. Physiol.* 1958; **194**; 499-506. — OEHLENG A. *An. Anat. (Granada)* 1957; **6**; 191-205. — OKSCHE A., LAWS D. et FARNER D.S. *Anat. Rec.* 1958; **130**; 433 (résumé). — OLIVECRONA H. *Acta Physiol. Scand* 1957; **40**; suppl. 136. — OLSSON R. *Acta Zool. (Suède)* 1958; **39**; 71-102. — ORTMANN R. *Ztschr. f. mikr. Anat. Forsch.* 1958; **64**; 215-227. — OZAWA S. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* 1957; **4**; 275-285. — PASETTO N. *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 773-775. — PASTEELS J.L. jr. *Arch. de Biol.* 1957; **68**; 65-114. — *d°*: C. R. Acad. Sci. **244**; 2423-2425. — *d°*: C. R. Acad. Sci. 1959; **248**; 1232-1235. — PAYNE F. *Anat. Rec.* 1958; **131**; 588. — PEARSE A.G.E. *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 652-668. — PISANI G. et FUMAGALLI F. *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 606-611. — POLENOV A.L. *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.* 1957; **112**; 1122-1125. — *d°*: *Ark. Anat. Histol. Embriol.* 1957; **34**; 72-78. — POLENOV A.L. et BARANNIKOVA I.A. *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.* 1958; **123**; 1117-1120. — POOL J.L., CLARK W.K., HUDSON P. et LOMBARDO M. *Hypothalamic-hypophysial Interrelationships* 1956, 114-124. — POMMATAU E. *Sem. Hop. Pathol. Biol.* 1958; **6**; 966-972. — PORTER J.C. et RUMSFELD H.W. jr. *Endocrinol.* 1959; **64**; 948-954. — POSENER L., MITCHENER J.W. et SKWAROK E.W. *J. Neurosurg. U.S.A.* 1957; **14**; 680-684. — PSYCHOYOS A. C. R. A.C. Sc. 1958; **246**; 1741-1742. — RACADOT J. C. R. Soc. Biol. 1957; **151**; 764. — *d°*: *Ann. Endocrinol.* 1957; **18**; 628-634. — *d°*: C. R. Soc. Biol. 1958; **152**; 135. — RALPH L. et FRAPS R.M. *Anat. Rec.* 1958; **140**; 360-361 (résumé). — RAMACHANDRAN L.K. et WINNICK B.T. *Biochim. Biophys. Acta* 1957; **23**; 533-540. — RASQUIN P. et STOLL L.M. *J. Comp. Neurol.* 1957; **107**; 273-293. — RAVIOLA E. *Atti Accad. naz. Lincei; Cl. Sci. fis. mat. nat.*; 1957; **23**; 482-484. — REGNER J. *Pathophysiol. Dienc.* 1958; 612-614. — REICHLIN S. *Endocrinol.* 1957; **60**; 567-569. — REINOSO-SUAREZ F. *Verh. Anat. ges.* 1957; **103**; 241-246. — *d°*: *Actualid. Med.* 1958; **34**; 38-44. — RENNELS E.G. *Texas Rep. Biol. Med.* 1958; **16**; 219-231. — RIBAS-MUJAL D. *Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat.* 1958; **48**; 356-380. — RIEKE O. *Anat. Rec.* 1958; **130**; 363-364. — RISS W. *Anat. Rec.* 1958; **130**; 364. — RODECK H. *Z. ges. exper. Med.* 1958; **130**; 247-257. — ROFFI J. C. R. Soc. Biol. 1958; **152**; 741-743. — ROSE S. et NELSON J.F. *Austr. J. exper. Biol. Med. Sc.* 1957; **35**; 605-610. — RUBINO A. et PASQUA-LINO A. *Monit. Zool. ital.* 1957; suppl. 66; 518-520. — RUMSFELD H.W. jr. et PORTER J. *Endocr.* 1959; **64**; 942-947. — SAFFRAN M. *Ergebn. innere Med. Kinderheilk* 1958; **10**; 594-

612. — SAFFRAN M. et SCHALLY A.V. Pathophysiol. Dienc. 1958; 780-783. — SAFFRAN M., SCHALLY A.V., SEGAL M. et ZIMMERMANN B. Zweites Intern. Symp. über Neurosekretion 1958; 55-59. — SANDERS A. et RENNELS E.G. Anat. Rec. 1957; **127**; 360. — SANO Y. Zweites Intern. Symp. über Neurosekret. 1958; 63-67. — d° : Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1958; **47**; 481-497. — d° : Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1958; **48**; 236-260. — SANO Y. et KNOOP A. Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1959; **49**; 464-492. — SANO Y. et HARTMANN F. Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1958; **48**; 538-547. — SANO Y., TAMIYA M. et ISHIZAKI N. Arch. Histol. Jap. 1957; **12** 173-183. — SATHYANESAN A.G. Indian L. veter. Sci. 1958; **28**; 13-20. — SAYERS G.E., REDGATE E.S. et ROYCE P.C. Ann. Rev. Physiol. 1958; **20**; 243-274. — SAWYER W.H. The Neurohypophysis 1957; 171-182. — SCALABRINO R. et BIANCHI P.G. Pathophysiol. Dienc. 1958; 784-790. — SCHARRER B. Zweites Intern. Symp. über Neurosekretion 1958; 79-84. — SCHARRER E. Anat. Rec. 1958; **130**; 369-370 (résumé). — SCHERRER H.F. et FRIEDMAN S.M. Acta Endocrinol. 1958; **27**; 89-98. — SCHIEBLER Th. H. et BREHM H.V. Naturwissenschaften; Dtsch.; 1958; **45**; 450-451. — SCHREIBER V. et KMENTOVA V. Physiol. bohemsloven 1958; **7**; 437-443. — SCHULZE H.A.F. Ztschr. f. mikr. Anat. Forsch. 1958; **63**; 558-570. — SCHWARTZ N.B. et BOSWELL L.S. Endocrinol. 1958; **63**; 319-322. — SHANKLIN W.M., ISSIDORIDES M. et NASSAR T.K. J. Comp. Neurol. 1957; **107**; 315-337. — SHAPIRO S., MARMORSTON J. et SOBEL S. Endocrinol. 1958; **62**; 278-286. — SHARGORODSKY L.J.A. et MADZHIDOV N.M. Zh. Neuropatol. Psikiatr. S. S. Korsokowa 1958; **58**; 567-572. — SHEALY C.N. et PEELE Th. J. Neuropsychol. U.S.A. 1957; **20**; 125-139. — SHIMIZU N., MORIKAWA N. et ISHII Y. J. comp. Neurol. 1957; **108**; 1-21. — SHIMODA S. Endocrinol. Jap. 1958; **5**; 99-102. — SLOPER J.C. Nature 1957; **173**; 148-149. — d° : Intern. Rev. Cytol. 1958; **7**; 337-389. — d° : Zweites intern. Symp. über Neurosekretion 1958; 20-25. — d° : Proc. r. Soc. Med. 1958; **51**; 335-339. — SLUSHER M.A. Endocrinol 1958; **63**; 412-419. — SLUSHER M.A. et ROBERTS. Fed. Proc. 1956; **15**; 173. — SMELIK P.G. Acta Endocr. 1958; **28**; suppl. 38-84 (résumé). — SMITH-AGREDA V. Anat. Anz. 1957; **104**; 183-179. — SMYTHIES J.R., GIBSON W.C., PURKIS V.A. et LOWES L.A. J. comp. Neurol. 1957; **107**; 57-108. — SOBEL H., LEVY R.V., MARMORSTON J., SHAPIRO S. et ROSENFELD S. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1955; **89**; 10-12. — SOULAIRAC A. in « Thyroïde, Exploration thyroïdienne, médullo-surrénale »; Masson et Doin Paris 1959; p. 380-413. (Rapports de la 5^e Réunion des Endocrinologistes de Langue Française, Paris, 29-30 juin et 1^{er} juillet 1959). — SOULAIRAC A. et SOULAIRAC M.L. La fonction spermatogénétique du testicule. Masson éd. Paris 1957; 73-89. — d° : Ann. Endocrinol. 1959; **20**; 136-146. — SOULAIRAC A., SOULAIRAC M.L. Mme et GIABICANT-TEYSSEYRE Mme J. Pathophysiol. Dienc. 1958; 623-630. — SPATZ H. Pathophysiol. Dienc. 1958; 53-77. — SPURR C.L. et STRIBLING S.H. Hypothalamic-hypophysial Interrelationships 1956; 125-143. — STAHL A. Thèse Sc. Nat. in Acta Anat. 1957; **31**; suppl. 28. — d° : C. R. Ass. Anat. 1958; **100**; 699-708. — STIBBINO R.C. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 1958; **34**; 454-455. — STEIN M. et MIRSKY I.A. Hypothalamic-hypophysial Interrelationships, 1956; 58-73. — STERN P., MILINE R., SERSTNEV E. et MIHAJLOV A. Pathophysiol. Dienc. 1958; 308-316. — STURM A. Pathophysiol. Dienc. 1958; 676-697. — d° : Z. ges. innere Med. Grenzgeb 1958; **13**; 645-652. — STUTINSKY Fr. C. R. Ac. Sc. 1957; **244**; 1537-1539. — d° : Bull. micr. appl. Mémoire hors-série, nov. 1957; 90 p. — d° : Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. Obstetr. 1957; **27**; 307-323. — d° : Arch. Anat. micr. et Morphol. exper. 1957; **46**; 93-158. — d° : in « Diabète sucré, diabète insipide, régulation électrolytique ». Masson et Doin Paris, 1957; p. 193-241. (Rapports de la IV^e réunion des Endocrinologistes de Langue Française). — d° : Pathophysiol. Dienc. 1958; 78-103. — d° : Zweites Intern. Symp. über Neurosekretion 1958; — d° : J. de Physiol. 1958; **50**; 527-529. — SUOMALAINEN P. Zweites Intern. Symp. über Neurosekretion, 1958; 26-29. — SYMPOSIUM ON DIABETES INSIPIDUS. Proc. Staff. Meetg. Mayo Clin.; U.S.A. 1957; **32**; 89. — SZENTAGOTHAÏ J. Pathophysiol. Dienc. 1958; 560-574. — SZENTAGOTHAÏ J. et MESS B. Wien. Klin. Wschr. 1958; **70**; 258-261. — SZENTAGOTHAÏ J. et SZEKELY G. Acta Biol. Acad. Sci. Hung. 1958; **8**; 295-304. — TAKAHASHI S. Arch. Histol. Jap. 1957; **12**; 297-309. — d° : Arc. Histol. Jap. 1957; **12**; 317-322. — TAMIYA M. Arch. Histol. Jap. 1957; **13**; 331-344. — d° : Arch. Histol. Jap. 1957; **13**; 345-354. — TAMIMURA H. Acta Anat. Jap. 1957; **32**; 529-533. — THEBAUT Y. Pathophysiol. Dienc. 1958; 619-622. — THIEBLLOT L., DUCHENE-MARULLAZ P. et BERTHELAY J. Ann. Endocrinol. 1957; **18**; 650-653. — THOMALSKE G., KLINGER J. et WORINGER E. Acta Anat. Basel; 1957; **30**; 865-901. — TRACHIK V. Probl. Endokr.

1957; **3**; 25-34. — TUURALA O. Ann. Acad. Sci. fenn. Av. 4 Biol. 1957; 1-9; 36. — UEMO T. Nagoya J. Med. Sci. 1957; **20**; 67-74. — *d*^o : Nagoya J. Med. Sci. 1957; **20**; 75-80. — URANGA J. Rev. Soc. argent. Biol. 1957; **33**; 238-251. — *d*^o : C. R. Soc. Biol. 1958; **152**; 186-187. — VAUGIEN L. et VAUGIEN M. C. R. Ac. Sc. 1958; **17**; 2520-2522. — VEECHIO A. del, GENOVESE E. et MARTINI L. Boll. Soc. ital. sper. 1957; **33**; 914-917. — *d*^o : Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1958; **98**; 641-644. — VIJAPRASANTHAN-PILLAY K. Ztschr. f. Zellf. u. mikr. Anat. 1957; **46**; 577-582. — VIERLING R. Anat. Anz. 1957, **104**; 157-182. — *d*^o : Anat. Anz. 1958; **105**; 384-390. — VIRGILIO GINO DI, LAVENDA N. et GESTRING G.F. Anat. Rec. 1958; **131**; 546. — VIVIEN J.H., in « Traité de Zoologie », édité par P.P. Grassé, 1958; **13**; fasc. 2; 1470-1544. — VIVIEN J.H. et SCHOTT J. C. R. Soc. Biol. 1957; **151**; 173-175. — *d*^o : C. R. Acad. Sci. 1957; **244**; 1262-1265. — *d*^o : J. de Physiol. 1958; **50**; 561-563. — WALASZEK E. et ABOOD L.G. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 1959; **101**; 37-40. — WALKER J.M. The Neurohypophysis 1956, 221-232. — *d*^o : Pathophysiol. Dienc. 1958; 261-266. — WEBER M. Acta Anat. 1957; **31**; 112-123. — WEISEL G.F. Copeia (U.S.A.), 1958; **2**; 86-91. — WERFF TEN BOSCH J. VAN DER et DONOVAN B.T. Acta Endocr, 1958; **28**; suppl. 38; 83-84 (résumé). — WETHINGTON J.F. Anat. Rec. 1958; 157-175. — WIED D. de Pathophysiol. Dienc. 1958; 320-324. — WIED D. de, BOUMAN P.R. et SMELIK P.G. Endocrinol. 1958; **62**; 605-613. — WIED D. de et MIRSKY I.A. Endocrinol. 1959; **64**; 955-966. — WILSON L.D. WEINBERG J.-A. et BERN H.A. J. Comp. Neurol. 1957; **107**; 253-271. — WINKLER G., BLOBEL R. et TONUTTI E. Naturwissenschaft, 1958; **45**; 13-14. — WIRZ H. The Neurohypophysis 1956; 157-169. — WISLOCKI G.B. et ROTH. Anat. Rec. 1958; **130**; 125. — WORTHINGTON W.C. jr. Anat. Rec. 1957; **127**; 390 (résumé). — YAMADA T. et GREER M.A. Endocrinol. 1959; **64**; 559-566. — ZURLO A. et BARDELLI S. Pathophysiol. Dienc. 1958; 325-326.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos	3
Introduction	4

PREMIÈRE PARTIE

LA VOIE NEUROSECRETOIRE HYPOTHALAMO-NEUROHYPOPHYSIAIRE

ANATOMIE DE L'APPAREIL HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE	6
Définition et généralités	6
Rappel morphologique et comparé	7
Innervation de l'Hypophyse	10
— Innervation végétative d'origine périphérique	10
— Innervation végétative d'origine hypothalamique	11
— Innervation sensitive	12
La notion d'Appareil, hypothalamo-hypophysaire	13
Texture histologique et anatomie microscopique	14
— Texture du lobe nerveux	14
— Topographie et unités de composition du lobe nerveux	16
LE PROBLÈME DE L'ORIGINE DES HORMONES HYPOPHYSIAIRES — RAPPEL HISTORIQUE	16
Découverte des activités post-hypophysaires	16
Théories de l'origine des principes post-hypophysaires	17
— Théorie de la neurocrinie ou de l'origine exogène adénohypophysaire	17
— Théorie pituicytaire ou de l'origine locale	18
— Théorie neurosécrétoire ou de l'origine exogène hypothalamique	19

LA VOIE NEUROSECRÉTOIRE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRE

Généralités	21
Caractères des cellules neurosécrétoires	21
Mise en évidence et morphologie des substances neurosécrétoires	27
Noyaux d'origine de la voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire	33
Terminaison neurohypophysaire des fibres crinophores	36
Données histochimiques	
Noyaux neurosécrétoires	38
Substances neurosécrétoires	38
Lobe nerveux	39
Données physiologiques	
Neurosécrétat et activités posthypophysaires	40
Transport proximo-distal des substances neurosécrétées	41
Données biochimiques	45
Destinée et mode d'action des hormones post-hypophysaires	48
Adurétine-vasopressine	48
Ocytocine	50

MODIFICATION EXPERIMENTALES DE LA VOIE NEUROSECRÉTOIRE HYPOTHALAMO-NEUROHYPOPHYSIAIRE

Généralités	52
Critères morphologiques de l'état fonctionnel	53

Régulation osmotique	56
Généralités	56
Déshydratation et surcharge saline	56
Déplétion sanguine	58
Surcharge hydrique	58
Données physiologiques comparées	59
Corrélations hormonales	60
Activités thyroïdiennes et voie neurosécrétoire	61
Activités cortico-surrénales et voie neurosécrétoire	62
Gonades et voies neurosécrétoire	65
Panucréas et voie neurosécrétoire	65
Réactions à diverses agressions	66
Actions pharmacodynamiques	67
Stimuli d'origine nerveuse	69
Action de la lumière	69
Physiologie différentielle des NSO et NPV	70
 MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA VOIE NEUROSECRÉTOIRE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE	
Maturation de la voie neurosécrétoire	71
Cycle oestral	74
Copulation	74
Gestation	74
Parturition et post-partum	75
Allaitement	75
Variations saisonnières	76
Métamorphoses et changements de biotopes	77
 DEUXIÈME PARTIE	
<i>DE QUELQUES PROBLÈMES PARTICULIERS POSES PAR LA GLANDE DIENCEPHALIQUE</i>	
VOIE NEUROSECRÉTOIRE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE ET GLANDE DIENCEPHALIQUE	
Généralités	78
 LES VOIES NEUROSECRÉTOIRES EXTRA-HYPOPHYSAIRES CHEZ LES MAMMIFÈRES	
Topographie	79
Les voies neurosécrétoires chez les Vertébrés amauxiens	90
Nature des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires	91
Nature des substances présentes au niveau des zones de passage ou de terminaison (présumée) de certaines voies neurosécrétoires extra-hypophysaires	92
Signification des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires	96
Modalités d'action du neurosécrétat à l'extrémité des voies crinophores extra-hypophysaires ..	97
Physiologie différentielle des voies neurosécrétoires extra-hypophysaires	99
 FORMATIONS NEUROSECRÉTOIRES DE LA RÉGION DU TUBER ET DE L'HYPOTHALAMUS LATÉRAL ..	
Noyaux latéraux du tuber	99
Noyaux tubériens	100
Cellules à gouttelettes acidophiles de l'hypothalamus de la taupe	102
Noyau hypothalamique latéro-dorsal interstitiel	102
 L'HYDRENCÉPHALOCRINIE DE SUBSTANCES NEURO ET GLIOSÉCRÉTOIRES	
Généralités sur l'hydrencéphalocrinie	109
Hydrencéphalocrinie de substances neurosécrétoires	110
Généralités sur les organes circumventriculaires	113
Organe paraventriculaire	114
Organe subfornical	114
Organe sous-commissural	114
CONCLUSIONS	122
BIBLIOGRAPHIE	126

Vu et permis d'imprimer
Besançon, le 2 décembre 1959
Le Recteur
P. PONTEIL

IMPRIMERIE
P. CARRÈRE
— RODEZ —
